

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

416

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis FOURNET

Né le 18 janvier 1908, à Courpière (Puy-de-Dôme)

L'Intoxication par l'Apiol

Ses impuretés et ses falsifications

Président : M. L. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis FOURNET

Né le 18 janvier 1908, à Courpière (Puy-de-Dôme)

L'Intoxication par l'Apiol

Ses impuretés et ses falsifications

Président : M. L. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 Justin BESANÇON.. Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE.Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUÉNU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
HARVIER.		VELTER.	
LIAN.			
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT.	
LE LORIER	
LÉVY-SOLAL.	
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY.....	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES CHERS PARENTS

En modeste témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MES FRÈRES ET A MA SŒUR

A MA CHÈRE FIANCÉE

Hommages affectueux.

A TOUS MES AMIS

A LA MÉMOIRE DE M. LE DOCTEUR JULES FOURNET

Interne des Hôpitaux de Paris
Grand Prix de la Faculté de Médecine (Ecole pratique).
Grand Prix des Hôpitaux
Chef de Clinique de la Faculté à l'Hôtel-Dieu

A MON ONCLE

LE DOCTEUR ÉMILE BÉRAUD

AUX DOCTEURS U. FAU

J. DAUPHANT (*in memoriam*),

A. GUILLAUMONT

*Que leur exemple reste toujours pour
nous le guide le meilleur dans la carrière
où ils nous ont précédé.*

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène et de Médecine préventive
Professeur de Médecine coloniale
Conseiller technique du Ministre de la Santé publique
Inspecteur général des Services techniques d'Hygiène
à la Préfecture de Police
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.*

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. DUVOIR

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et nous a guidé dans sa réalisation ;
qu'il veuille trouver ici le témoignage de
notre grande reconnaissance et l'assurance
de notre respectueux souvenir.*

A TOUS MES MAITRES
DES HOPITAUX DE PARIS

A TOUS MES MAITRES
DES HOPITAUX DE CLERMONT-FERRAND

*En gage de notre profonde reconnais-
sance.*

L'Intoxication par l'Apiol

Ses impuretés et ses falsifications

Introduction.

Découvert en 1849 par Joret et Homolle, l'apiol est depuis de nombreuses années déjà employé en thérapeutique comme emménagogue.

On peut se rappeler qu'à la suite de la découverte de l'apiol cristallisé qui existe surtout, quoique en quantité limitée, dans les Persils de l'Europe Centrale, le Codex Français crut devoir l'adopter en 1908.

Cette initiative s'est montrée peu heureuse, l'apiol cristallisé n'ayant pu être livré en quantité suffisante et ayant même provoqué l'emploi de succédanés impurs. A la suite de quelques cas d'intoxications, peu graves d'ailleurs, de vives protestations se sont élevées et finalement l'apiol cristallisé a été supprimé du Codex en 1920.

L'apiol que l'on peut se procurer facilement dans le commerce est malheureusement devenu d'un emploi trop courant comme abortif.

Or, pendant ces dernières années, une véritable explosion d'accidents graves, mortels parfois, s'est produite à la suite de l'emploi de ce vieux médicament.

De nombreuses observations ont été publiées tant en France qu'à l'étranger, surtout en Allemagne et aux Pays-Bas.

Nous nous proposons dans un travail d'ensemble d'établir à quel point en est actuellement la question de l'apiol, d'après les travaux faits jusqu'à ce jour sur ce sujet ; quelle part revient à l'apiol lui-même ; quelle part revient aux impuretés et aux falsifications contenues dans ce produit dans l'apparition des phénomènes d'intoxication.

Après une courte étude sur la constitution et les propriétés de l'apiol, nous étudierons dans un premier chapitre les différentes formes cliniques de l'intoxication apiolique, puis, dans un deuxième plus long, nous essaierons d'établir la pathogénie des différents symptômes observés.

Généralités sur l'apiol.

ORIGINE.

Joret et Homolle ont retiré de la graine du persil un corps complexe, auquel ils ont donné le nom d'« apiol ». Leur technique était la suivante : Broyage de la graine, extraction par l'alcool à 80° jusqu'à épuisement, décoloration par le charbon animal, puis distillation au bain-marie pour retirer les trois quarts d'alcool. La substance ainsi obtenue se présente sous la forme d'un liquide oléagineux, non volatil, jaune ambré, de saveur âcre et piquante, dont l'odeur rappelle celle du persil, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme.

L'apiol de Joret et Homolle est un liquide de composition mal définie, contenant une suite de substances parmi lesquelles on a pu isoler :

1° L'apiol cristallisé, substance chimiquement définie et par conséquent entièrement différent du liquide d'extraction dont on l'a retiré, malgré la synonymie.

2° La myristicine, autre substance cristallisable, qui diffère de l'apiol par un groupement méthoxyle OCH^3 et dont l'action pharmacodynamique se con-

fond avec celle de l'apiol cristallisé (Riminé et Delitala).

3° Un terpène en $C^{10}H^{16}$.

4° Une huile fixe.

5° Une matière grasse solide, le beurre de persil.

Dans cette dernière, Van Gerichten a isolé un glucoside : l'apiine, qu'il est facile de mettre en évidence par le sous-acétate de plomb, qui provoque un précipité jaune, et par le sulfate de protoxyde de fer qui donne une coloration rouge sang. La toxicité de l'apiine est mal définie. Dupuy, dans son livre sur les glucosides, admet qu'elle est inoffensive alors que Buissemoret et Chevalier lui attribuent la propriété de provoquer des hématuries et des diarrhées.

Il faut remarquer que l'on ne trouve pas d'apiol cristallisé dans les graines de persil français. Seules, ainsi que l'ont démontré Gildmeister et Hoffeman, certaines espèces cultivées en Allemagne en contiennent. Les produits français délivrés sous le nom d'apiol ne répondent pas au corps chimiquement défini, qui seul devrait porter ce nom ; ce sont en réalité des apiols liquides, produits complexes ne contenant qu'une très minime quantité d'apiol cristallisable.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES.

L'apiol cristallisé dérive d'un phénol tétravalent, le tétraoxybenzène : $C^6H^2(OH)^4$, 1, 2, 3, 4, dont l'éther méthylique est l'apionol $C^6H^2(OH)^2(OCH^3)$, qui four-

nit un dérivé allylique : l'allylapiolal $C^6H - C^3H^3$
(OH)² (OCH³)² dont l'éther méthylénique est l'apiol.

Ce corps cristallise en longues aiguilles incolores présentant une faible odeur de persil, soluble dans l'alcool, à peu près insoluble dans l'eau, inactif à la lumière polarisée, dont les solutions sont neutres au tournesol ; il fond à 30° et bout à 294° ; chauffé avec l'acide sulfurique concentré, il se dissout en donnant une couleur pourpre caractéristique. L'acide azotique l'oxyde à chaud avec formation principalement d'acide oxalique ; les alcalis caustiques en liqueur aqueuse n'agissent pas sur l'apiol ; en solution alcoolique et par une ébullition très prolongée ils le changent en un isomère : l'isoapiol, qui est le composé propénylique correspondant, lui aussi insoluble dans l'eau et cristallisant en grandes tables quadratiques fusibles à 56°.

Inscrit dans l'ancien Codex, l'apiol en a été rayé en 1920.

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES.

Si l'on parcourt les rares publications consacrées à l'apiol, on est frappé par les contradictions qu'elles présentent. Kobert insiste sur ses propriétés hémorragipares. Dechambre parle de phénomènes d'excitation et d'ivresse et admet un rôle emménagogue par action nerveuse. Manquat, dans son *Traité de thérapeutique* (1913, t. III), lui attribue des phénomènes d'excitation avec ivresse, des propriétés emména-

gogues, un pouvoir antithermique et un rôle aphrodisiaque.

Pouchet (*Précis de Pharmacologie*, p. 459) parle seulement du rôle emménagogue et dit que : « l'apiol agit en imprimant à l'économie, par l'intermédiaire du système nerveux, une stimulation générale qui provoque le rétablissement du flux menstruel ».

Richaud, dans son *Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie*, dit que : « l'apiol fait partie des emménagogues directs, c'est-à-dire de ceux qui agissent directement sur l'organisme, qui est le siège de la fonction menstruelle, et qui réalisent au niveau de cet organe les conditions mécaniques ou physiologiques les mieux adaptées à la production du flux menstruel ».

D'après Laborde (cité par Pic et Bonnamour), l'apiol agit sur le centre génitospinal de la moelle et produit des phénomènes de vaso-dilatation en même temps qu'une excitation de la contractilité des fibres de l'utérus. Chez le mâle : congestion pelvienne et érection persistante, ainsi qu'une excitation génésique.

En conclusion, l'action de l'apiol sur le système nerveux est très discutée. Kobert lui attribue un rôle déprimeur, alors que les autres auteurs lui donnent un rôle d'excitation, se manifestant sous formes de vertiges. La plupart admettent son rôle emménagogue.

Lewin admet que l'apiol donne la fièvre, alors que d'autres pensent qu'il est fébrifuge. Manquat déclare

qu'il est peut-être aphrodisiaque. Lewin indique l'existence de troubles cardiaques (pouls dicrote et arythmie) et Kober l'existence d'hémorragies intestinales.

Enfin, aucun de ces auteurs ne signale l'emploi de l'apiol dans un but abortif, ce qui est pourtant banal.

Présentation commerciale.

L'apiol, qui était inscrit à l'ancien Codex, se présentait sous forme de trois produits différents :

1° *L'apiol distillé* : c'est l'essence de fruits de persil ; elle est formée d'apiol en grande partie et d'apiine.

2° *L'apiol vert* : c'est l'extrait alcoolique de semences repris par l'éther. C'est un liquide vert de consistance huileuse : $d. = 1,06$. Il contient, outre l'essence de la chlorophylle, des matières grasses et cireuses, une petite quantité de résine, qui proviennent surtout de l'oxydation de l'essence. Débarrassé de la chlorophylle et des matières grasses à l'aide du noir animal et de la litharge, il constitue l'apiol des officines françaises. C'est alors un liquide huileux, de couleur jaune or et de densité 1,07, voisine de celle de l'essence oxydée.

3° *L'apiol cristallisé* (camphre de persil) : c'est cette troisième forme, « l'apiol cristallisable », qui seule est un produit pur, bien défini chimiquement, qui a été supprimée du Codex en 1920.

On ne trouve pas d'apiol cristallisé dans les graines

de persils français ; seules certaines espèces cultivées en Allemagne en contiennent. Aussi les produits français, délivrés sous le nom d'apiol, ne répondent pas au corps chimiquement défini, qui seul devrait porter ce nom ; ce sont en réalité des apiols liquides, produits complexes et mal définis ne contenant qu'une très minime quantité d'apiol cristallisable.

Remarquons en passant, nous aurons l'occasion d'en parler d'ailleurs très longuement au cours de ce travail, que depuis déjà quelques années, des falsifications, et en particulier le « triorthocrésylphosphate », ont été mis à jour dans certains apiols de provenance allemande (Hambourg et Nuremberg). Ce corps s'y trouve, d'après les recherches faites à l'Institut Pharmacologique des Pays-Bas par M. Van Itallie et M^{lle} Harmsma, dans la proportion de 28 à 50 %.

Symptomatologie.

C'est sous différents aspects cliniques que se présentent les intoxications par l'apiol, et l'on est frappé des symptômes variés que l'on peut observer. Si l'on parcourt, en effet, les nombreuses observations publiées à ce sujet pendant ces dernières années, on constate que les symptômes décrits peuvent se ranger en trois groupes :

- a) Atteinte du foie et du rein (hépatonéphrite) ;
 - b) Atteinte du système nerveux périphérique ;
 - c) Atteinte du système nerveux central.
-

A. — Intoxication à type d'hépto-néphrite.

1° A prédominance de néphrite.

Nous citerons tout d'abord deux formes bénignes. La première, dite « forme hématurique », signalée par Brissemoret et Chevalier, fait l'objet de cinq observations. Dans ces différents cas, le seul symptôme apparent est l'hématurie, et dans tous, la guérison est survenue en peu de jours après cessation du médicament.

Les malades avaient ingéré des capsules d'apiol ; l'une d'entre elles un mélange :

Carbonate de lithine	0 gr. 07
Apiine	0 gr. 20

un cachet par jour pendant trois jours. Enfin, une des malades avait reçu par erreur une injection sous-cutanée de 0 gr. 10 de ce mélange.

2° A prédominance hépatique.

La deuxième forme, dite « forme ictérique avec éruption urticarienne », observée par Glatard chez une femme ayant ingéré 30 capsules en trois jours, soit 6 grammes d'apiol, présente l'aspect clinique suivant. Après ingestion de la troisième dose, la malade, qui n'avait rien ressenti jusque-là, est prise

soudain d'un vertige violent qui l'oblige à s'allonger ; ce vertige s'accompagne bientôt de nausées et de vomissements. Le lendemain apparaît sur son corps une éruption urticarienne violente étendue en longs placards. Cette éruption envahit la face qui est vultueuse et bouffie, le cou, la face antérieure du tronc, l'abdomen, la face interne des cuisses et des jambes, la face interne et antérieure du bras. Cette éruption est très prurigineuse.

Les vomissements s'accompagnent de diarrhée. La malade est subictérique, le foie est gros et sensible, les urines sont rouges et colorées, sans albumine. A noter du côté des organes génitaux un gros œdème de la vulve, mais il ne se produit rien du côté de l'utérus. Les suites furent bénignes ; sous l'influence du régime lacté et d'une médication diurétique, tous les symptômes ont graduellement disparu en quelques jours. La grossesse a continué à évoluer.

3° *Hépto-néphrite.*

A côté de ces formes bénignes existe une forme maligne, qui va réaliser le type de l'hépto-néphrite aiguë évoluant en deux stades : d'abord ictère franc, puis urémie progressive avec syndrome hémorragique et se terminant par la mort dans le coma.

Ainsi en est-il dans le cas de Trillat et Thiers, dans celui de Lœderich, Mamou et M^{me} Aranger, et dans les observations de Brûlé et Lenègre, de Duvoir et de ses collaborateurs, où l'étiologie apiolique, encore

que vraisemblable, n'a pu cependant être prouvée. Dans les premiers jours qui suivent l'ingestion d'apiol la malade présente des vertiges, des vomissements, de la diarrhée et une éruption généralisée à tout le corps, formée de plaques érythémateuses non prurigineuses. Au dixième jour après l'absorption des toxiques apparaît un ictère intense qui va durer quatre à cinq jours seulement. Température à 40°. Pouls à 120. Au quinzième jour l'ictère disparaît, mais on note des vomissements rares et verdâtres. Les urines deviennent rares et sont noirâtres et fétides (anurie complète dans le cas de Trillat et Thiers où les auteurs font une décapsulation rénale après injection de 100 cmc. de sérum glucosé, d'ailleurs sans résultat). Les urines contiennent de l'albumine, 4,5 d'urée par litre, azotémie à 3 gr. 18. Pas encore de signes d'urémie.

La malade va rentrer alors dans le stade de grande urémie. Pas de troubles respiratoires ni Cheynes-Stokes ni Kussmaul. Hypotension constante $Mx = 10$ Mn : oscillant entre 4 et 6. Pas de tachycardie, pas de bruit de galop. Etat nauséux permanent, quelques vomissements peu abondants. Pas d'acétone dans les urines. Insomnie nocturne et somnolence diurne, pas de troubles psychiques. Quelques jours avant la mort apparition de phénomènes gangréneux buccaux. La T. A. baisse de plus en plus, la Mn devenant non mesurable. Pouls à 100. Hypothermie à 35°2. Diarrhée intermittente et sanglante. Mort dans le coma.

Au point de vue biochimique on constate (cas de

Trillat et Thiers) une azotémie progressive avec acidose et une indoxylémie qui paraît nettement influencée par les variations de l'indoxylurie. En ce qui concerne le Cl sanguin, il y eut d'abord une fausse hypochlorémie plasmatique et globulaire par acidose, puis retour à une rétention chlorée du type habituel (hypochlorémie plasmatique et hyperchlorie globulaire) et enfin une hypochlorémie plasmatique et globulaire. Les dosages du Cl tissulaire ont montré une dissociation chlorée parenchymateuse avec un Cl cérébral et un Cl musculaire, et un Cl hémétique fortement diminué.

L'autopsie pratiquée sur la malade de Lœderich montre un foie gros pesant 1.600 grammes, de consistance normale, de teinte pâle et homogène ; à la coupe, la région vésiculaire contient une bile très foncée. Les reins sont un peu gros, pesant chacun 180 grammes, de teinte blanc ivoire, et se décortiquant facilement. Les surrénales sont altérées par la putréfaction.

L'examen histologique, pratiqué par MM. Huguenin et Toulon, a été gêné, malheureusement, par l'altération cadavérique. Le foie montre des clarifications et des atrophies cellulaires avec picnoses nucléaires, témoins d'une hépatite aiguë dégénérative ; quelques infiltrats lymphoïdes.

Les reins montrent des altérations cadavériques trop avancées pour qu'on puisse préciser les caractères de la néphrite aiguë qui l'a indubitablement frappé.

**B. — Intoxication apiolique caractérisée
par une atteinte du système nerveux
périphérique.**

Dans cette forme, c'est le neurone périphérique qui est touché et le tableau clinique réalise celui de la polynévrite.

Après une période de latence de deux à trois semaines, dix-sept jours en moyenne, parfois accompagnée de légers troubles gastro-intestinaux, apparaissent les premiers signes nerveux. La polynévrite « apiolique » est une polynévrite à peu près exclusivement motrice, frappant les extrémités, surtout les extrémités inférieures. La paralysie aux membres inférieurs est presque toujours complète pour les mouvements des orteils ; les muscles du mollet et du pied sont tous atteints, presque sans exception. En position assise, les pieds pendent, incapables d'aucun mouvement ou seulement d'une ébauche de flexion. La station debout est très difficile ; la marche est impossible ou se fait en steppant. Par contre, la force musculaire de la racine du membre est à peu près intacte ; rarement les muscles de la cuisse sont atteints, et dans ce cas se sont les fléchisseurs qui sont pris. Il n'y a pas d'ataxie. Fait assez

curieux, mais qui cadre bien avec la localisation paralytique, les réflexes achilléens sont abolis mais les réflexes rotuliens sont conservés et, assez souvent même, vifs. Le réflexe péronéofémoral est conservé, les réflexes musculaires du pédieux et des interosseux sont abolis.

Les membres supérieurs sont bien moins atteints. Non seulement la racine est toujours indemne, mais les extrémités supérieures sont moins atteintes que les extrémités inférieures. L'énergie de serrement de la main est diminuée ; les mouvements des doigts ont perdu leur force et leur agilité ; c'est l'opposition du pouce qui est la plus gênée. Les réflexes tendineux et périostés ne sont pas atteints.

L'atrophie musculaire est relativement peu prononcée si on la compare avec le degré de paralysie. Elle frappe exclusivement les muscles des mains et des pieds : elle n'est d'ailleurs nette qu'aux mains. Elle ne s'accompagne pas de contractions fibrillaires.

L'examen électrique montre, dans les régions touchées, une hypo-excitabilité au courant faradique ; avec au galvanique, lenteur de la secousse et inversion de la formule polaire. La réaction de dégénérescence est le plus souvent totale dans les muscles les plus atteints, les extenseurs et les fléchisseurs du pied, l'opposant du pouce à la main.

La sensibilité est ordinairement intacte. Non seulement il n'y a pas de douleur spontanée, du moins à la période d'état, mais la sensibilité superficielle est conservée et on ne constate qu'une légère hyperes-

thésie plutôt qu'une véritable douleur à la pression profonde des masses musculaires, des nerfs du mollet et de la plante du pied, au pincement du premier espace interosseux de la main.

On ne signale aucun trouble des sphincters, aucune atteinte des nerfs de la face. Il n'est pas rare, cependant, de noter des signes d'altération vestibulaire : vertiges, nystagmus.

Il n'y a pas de troubles psychiques. Pas de fièvre. L'état général reste bon. Le liquide céphalo-rachidien est normal.

L'évolution de la polynévrite est assez uniforme. Après la période de latence, de dix-sept jours en moyenne, les membres inférieurs sont atteints les premiers. Si, à la période d'état, les troubles sensitifs font défaut, ce sont cependant eux qui ouvrent le plus souvent la scène. Mais ils sont beaucoup moins intenses que dans bien des polynévrites et relativement passagers : fourmillements dans les pieds, crampes dans les mollets et quelquefois sensations cryesthésiques, exceptionnellement douleurs fulgurantes dans la plante des pieds, les orteils, les mollets. Quelques jours après, et souvent quelques heures après seulement, apparaît la diminution de la force dans les muscles des pieds ; la jambe est plus lourde, la marche devient difficile et le malade commence à stepper.

Au bout d'une semaine environ, les membres supérieurs sont à leur tour atteints ; paresthésies sans algies et, en même temps, gêne des mouvements dé-

licats de la main et diminution de la force d'écartement des doigts.

Dans quelques cas, une insomnie rebelle très pénible accompagne les phénomènes initiaux.

L'accentuation de la parésie des mains et des pieds est rapidement progressive, tandis que les douleurs et les paresthésies diminuent en intensité. Généralement, c'est deux semaines après le début que s'observe le maximum des troubles. Et dès lors ceux-ci restent très longtemps stationnaires.

Après quelques mois, six mois au minimum, les muscles parésiés commencent à récupérer progressivement leur fonction : de petits mouvements des pieds deviennent possibles et en même temps que les forces des extrémités reviennent insensiblement, les troubles sensitifs — s'il en avait existé jusque-là — disparaissent. L'amélioration est de plus en plus nette, si bien que l'espoir de restitution *ad integrum* apparaît bientôt comme logique. Mais longue est la durée du rétablissement et la guérison n'est définitive qu'au bout de dix-huit mois, deux ans et plus.

En résumé, la polynévrite apiolique a pour caractéristique de frapper les extrémités, surtout les extrémités inférieures, de se traduire par une symptomatologie motrice, sans troubles ataxiques, de n'abolir que les réflexes achilléens, d'avoir une évolution longue mais finalement favorable.

LÉSIONS ANATOMIQUES.

C'est surtout l'expérimentation animale qui a fixé les lésions et leur évolution. Rappelons ici les faits observés par Ter Braak et Carillo. Les lésions consistent surtout, macroscopiquement, en un amaigrissement net, une amyotrophie des jambes, prédominante aux jumeaux et aux péroniers, très marquée lorsque la paralysie est nette et qui peut manquer si la polynévrite reste légère. La moelle et les nerfs périphériques paraissent intacts. Le foie est jaune.

Au microscope, on a étudié les lésions médullaires, névritiques, musculaires, hépatiques.

Dans la moelle, les atteintes sont rarement étendues : les corps de Nissl sont altérés dans un petit nombre de cellules.

Les nerfs périphériques sont plus atteints. Dans le sciatique, qui est le plus touché, ont été trouvées les lésions suivantes : les modifications sont disséminées sur divers faisceaux et non pas généralisées à tout le nerf, de sorte qu'on voit des faisceaux normaux à côté de faisceaux modifiés, présentant tous les stades pathologiques. Le trait dominant est une dégénération de la myéline avec une atteinte discrète du cylindraxe qui n'est qu'exceptionnellement interrompu. En quelques rares endroits, certains faisceaux sont atteints de dégénérescence wallérienne. A côté des processus dégénératifs on peut noter un processus régénératif, surtout de la myéline.

Les muscles sont touchés surtout dans le territoire

du sciatique. Le long péronier latéral a été surtout étudié : habituellement, il existe une énorme diminution de volume des faisceaux musculaires qui, souvent en coupe transversale, n'atteignent pas le vingtième de leurs dimensions normales.

Le foie, lorsqu'il a été examiné, a laissé voir des lésions de dégénérescence grasseuse de ses cellules.

L'absence de cas mortels par polynévritre apiolique n'a pas permis de vérifier chez l'homme la présence de ces différentes lésions anatomiques. Cependant les Américains ont pu pratiquer quelques autopsies au cours d'une vague de paralysies dues à l'eau-de-vie de gingembre (nous verrons plus loin les points communs de cette paralysie du gingembre et des polynévrites apioliques).

Bowden, Turley et Shoemaker, dans deux cas, ont vu des faisceaux dégénérés dans les nerfs périphériques ; et dans la moelle, une infiltration grasseuse des cellules des cornes antérieures avec caryolyse, œdème et exsudat dans le canal médullaire ; les corps de Nissl étaient presque tous bien conservés. Vonderahe, dans deux nécropsies, a trouvé les nerfs tibial et radial dégénérés et des modifications des cornes antérieures : hypertrophie, chromatolyse et migration du noyau ; caryolyse ; par ailleurs, l'examen du névraxe ne montrait que des lésions légères du noyau de l'hypoglosse, du noyau ambigu et du noyau dorsal du vague.

Smith et Lillie observent en plus des atteintes du nerf périphérique, des lésions importantes des cornes

antérieures de la moelle, en particulier aux régions lombaire et cervicale.

Dans trois cas où la mort fut accidentelle, et non due à la sévérité de l'intoxication elle-même, Goodale notait d'importantes modifications des nerfs périphériques sans lésion nette des cylindraxes ; les atteintes des cornes antérieures manquaient ou étaient minimes.

C. — Intoxication caractérisée par une atteinte du système nerveux central

Les troubles observés dans cette forme d'intoxication sont bien différents de ceux que nous avons décrits jusque-là, mais, en revanche, ils présentent quelque ressemblance avec l'intoxication apiolique telle qu'elle ressort des descriptions plus anciennes.

L'évolution va se faire en deux phases distinctes.

La période initiale, qui dure quarante-huit heures, est marquée, après quelques troubles vertigineux, par l'apparition d'un coma complet. La conscience, la sensibilité sont absolument abolies. Les réflexes cutanés et tendineux sont conservés. Il n'y a pas de paralysies. La température est à $38^{\circ}5$; le pouls à 100, bien frappé, la respiration normale. Ce coma fébrile est entrecoupé de convulsions toniques puis cloniques. Ces convulsions débutent à la face où elles sont bilatérales, s'étendent aux bras puis aux membres inférieurs. Pendant la période clonique, les mains ont une attitude spéciale en pronation forcée ; le pouce est pincé entre le médus et l'annulaire fortement fléchis. Ces crises, dont la prédominance faciale est nette, se répètent pendant quelques heures puis cessent, et la résolution musculaire devient complète.

L'examen neurologique ne révèle aucun symptôme nouveau. Le coma est toujours complet et la température reste élevée. Il n'y a pas de troubles des réflexes, ni de contractures.

Quarante-huit heures après le début, la malade va entrer dans la deuxième phase de l'intoxication. Le coma se dissipe partiellement et fait place à une agitation considérable qui va s'atténuer petit à petit. Le symptôme dominant est alors la confusion mentale, une désorientation complète. Parfaitement éveillée, la malade ignore son adresse, ne sait où elle est, ne se souvient pas des circonstances de son intoxication. D'une heure à l'autre elle oublie les précisions chronologiques que l'on vient de lui fournir et, inconsciente, affirme qu'elle va les préciser. Cette amnésie de fixation portant sur les faits récents, apparue aussitôt dissipée la confusion post-comateuse, va rester isolée sans qu'aucun autre désordre psychique se manifeste, va durer un mois sans s'améliorer, et soudain la mémoire va redevenir normale.

La contracture va apparaître trois jours après l'absorption du toxique. Elle prédomine aux membres supérieurs que l'on trouve raidis en demi-flexion. Les muscles sont tendus, durs, saillants sous la peau. Toute tentative d'extension du coude se heurte à une résistance qui finit par se laisser vaincre régulièrement et sans à-coups. La raideur des membres inférieurs est manifeste. L'attitude de la malade, marchant, rappelle la classique démarche de gallinacée.

La face est normale, il n'y a pas de trismus, le

signe de Chvosteck est facilement mis en évidence bilatéralement.

Il n'y a pas de raideur de la nuque, ni du tronc ; le signe de Kernig est négatif. Les réflexes tendineux sont normaux. Aucun signe de paralysie. La contraction va rester stationnaire pendant une quinzaine de jours, et ce n'est qu'au bout de ce temps-là qu'elle va commencer à régresser.

Quelques troubles de la vue vont apparaître à côté des raideurs et de la confusion qui dominent le tableau clinique. La malade ne peut lire, tous les objets lui apparaissent brouillés. L'examen ophtalmologique montre un spasme bilatéral de l'artère centrale de la rétine sans décoloration des papilles.

Quinze jours après le début, l'amélioration se fait sentir, tout au moins pour les troubles moteurs. Les troubles de la vue s'améliorent et l'examen ophtalmologique montre la disparition du spasme de l'artère centrale de la rétine. Aux membres, on ne rencontre plus cette résistance à la flexion, cette raideur antérieurement notées. Les mouvements courants des membres supérieurs redeviennent aisés, mais la démarche est toujours particulière. Alors que le bras gauche oscille normalement ou presque le long du tronc, le bras droit reste fléchi à angle droit, immobile, collé au corps, et lorsque la malade se lève ou se couche, on est frappé de la maladresse et de l'instabilité avec laquelle elle se meut. L'examen objectif ne met en évidence aucun trouble moteur, on ne note aucun signe de la série cérébelleuse, ni ataxie, ni

asynergie, ni adiadococinésie ; les réflexes cutanés sont normaux, les réflexes tendineux restent un peu vifs.

L'amnésie, elle, n'a pas subi jusque-là d'amélioration notoire, ce n'est qu'un mois après le début qu'elle commence à s'atténuer.

Les troubles moteurs et l'amnésie vont continuer à s'améliorer parallèlement et, trente-cinq jours environ après l'absorption du toxique, toute trace d'intoxication a à peu près disparue.

En résumé, cette forme d'intoxication apiolique évolue en deux phases. La première, brève (quarante-huit heures), est marquée par un coma fébrile, entrecoupé de convulsions, terminée par des phénomènes d'agitation, d'obnubilation, assez intenses.

La deuxième qui comporte de l'hypertonie, des raideurs, des troubles oculaires et de l'amnésie. Ces troubles persistent pendant un mois et s'atténuent presque simultanément, les troubles moteurs commençant à disparaître avant les troubles psychiques.

*
* *

La classification que nous venons de faire peut mériter le reproche d'être un peu schématique. Bien souvent, en effet, ces différents symptômes se trouvent réunis chez une même malade, l'un d'entre eux dominant la scène, les autres, quoique discrets, n'en existant pas moins.

Tantôt il s'agit d'une néphrite hématurique (Brissemoret, Chevalier, Laumonier, obs. I, II, III, IV et V),

tantôt d'un ictère accompagné d'une éruption urticaire (Glatard, obs. VI), tantôt enfin le rein et le foie sont touchés tous les deux et l'intoxication revêt la forme de l'hépatonéphrite pure (Brénou, obs. VII ; Brulé et Lenègre, obs. VIII ; Duvoir et ses collaborateurs, obs. IX).

Parfois l'hépatonéphrite domine nettement le tableau clinique, mais des troubles nerveux viennent se surajouter (Trillat et Thiers, obs. X ; Lœderich, Mamou et M^{me} Aranger, obs. XI). Ces troubles nerveux sont la mydriase, le signe de Chvostek, l'abolition de la réflexivité tendineuse et l'amyotrophie intense et généralisée, sans parésie ni douleur à la pression des masses musculaires. Si, comme nous le verrons plus tard en discutant la pathogénie de ces symptômes, le signe de Chvostek et la mydriase avec paresse de la réflexivité pupillaire ne semblent pas relever de l'intoxication apiolique mais plutôt de l'urémie, il n'en est pas de même de l'amyotrophie et de l'abolition des réflexes tendineux qui, par leur apparition dans les premiers jours de la maladie et leur évolution, semblent dus, à coup sûr, à une atteinte précoce du neurone périphérique.

Dans d'autres cas la polynévrite est le seul symptôme et l'on ne trouve pas trace d'une lésion hépatique ou rénale (H. Roger, obs. XII ; Girard et Gamaleia, obs. XIII).

Enfin, notons que dans le cas de MM. Ch. Flandin, S. Nacht et Jean Bernard (obs. XIV), à forme touchant le système nerveux central, il y a atteinte du

foie et du rein. Cette atteinte se traduit par un ictère discret et une albuminurie légère au début, par la suite l'ictère devient net aux conjonctives et sur la peau et les urines contiennent des pigments biliaires.

Pathogénie.

On peut donc observer trois ordres de symptômes bien différents : hépato-néphrite, atteinte du système nerveux central, atteinte du système nerveux périphérique, qui apparaissent tantôt séparément, tantôt ensemble chez une même malade et causés par l'ingestion d'un même produit, l'apiol. Au premier abord cela paraît paradoxal, mais à tout bien considérer on peut, nous semble-t-il, trouver une explication.

Tout d'abord, et c'est là le point capital, il ne s'agit pas d'un même produit. Les différentes substances ingérées par les différents malades n'ont de commun que le nom. En effet, les substances délivrées dans le commerce sous le nom « d'apiol » sont loin de ressembler au produit chimique pur, qui seul devrait porter ce nom. Ce sont presque toujours des produits complexes, mal définis et contenant des impuretés et des falsifications en quantité plus ou moins considérable. C'est pour cette raison que la littérature ne signale pas de nombreux cas d'intoxication par l'apiol pur ; celui de Ch. Flandin, S. Nacht et Jean Bernard étant le seul à notre connaissance. Malgré cette observation unique, il nous semble cependant possible d'affirmer que l'apiol pur est toxique, tout au moins

à fortes doses. En effet, la malade de Flandin avait absorbé 8 grammes d'apiol, dose vingt fois supérieure à celle conseillée en thérapeutique.

Les troubles dont souffrit la malade en question offrent, comme le font remarquer les auteurs de cette observation, quelque ressemblance avec l'intoxication apiolique telle qu'elle ressort des descriptions plus anciennes. Les traités classiques de *Matière Médicale* signalent que l'ingestion de doses excessives d'apiol provoque surtout de la titubation, des vertiges, une sorte d'ivresse assez particulière ; des troubles psychiques : agitation, hallucinations ; des convulsions généralisées ou localisées.

Pour succinctes qu'elles soient, ces études valent par leur date antérieure aux falsifications récentes de l'apiol.

L'analyse chimique pratiquée par M. David, pharmacien de l'Hôpital Bichat, sur le liquide contenu dans les capsules ingérées par la malade, a montré qu'il s'agissait d'apiol parfaitement pur.

Les effets toxiques de cet apiol ont été étudiés sur la souris.

L'apiol a été administré par voie sous-cutanée.

1° Injection de 2 grammes d'apiol : mort dans le coma, sans convulsion, en quelques minutes.

2° Injection de 1 gramme d'apiol : mort dans le coma, en deux heures. Dans la moitié des cas, la mort est précédée de phénomènes convulsifs, toujours modérés d'ailleurs.

3° Injection de 0 gr. 40 d'apiol. Le temps de latence

est ici plus long. La torpeur n'est notée qu'au bout de deux ou trois heures, la mort survient douze à quinze heures après, dans le coma.

4° Les phénomènes les plus remarquables succèdent à l'injection de 0 gr. 20 d'apiol. Peu après l'injection, la souris est prise d'un prurit nasal intense, elle se frotte contre le sol et s'excorie le museau jusqu'au sang. Cette première période dure un quart d'heure environ, puis le prurit se calme. On observe alors que l'animal se meut difficilement, la parésie portant surtout sur les membres antérieurs, alors que les pattes postérieures semblent garder toute leur souplesse ; les membres se figent l'un contre l'autre en demi-flexion en attitude de prière ou plutôt, si l'on veut, de « kangourou boxeur ». Cet état se prolonge trois ou quatre heures, puis apparaissent des manifestations plus nettement encore tétaniques : le corps est raidi, les quatre membres sont tendus en extension ; des spasmes paroxystiques secouent par moment l'animal, exagérant la contracture.

Cette période est assez brève (deux heures). Puis la souris devient somnolente, et après douze à vingt heures de coma elle succombe. A aucun moment elle n'a présenté de paralysies. L'autopsie ne montre aucune lésion macroscopique des organes.

5° Les doses plus faibles, 0 gr. 10 par exemple, sont bien supportées et aucun trouble n'est noté.

Ces expériences ne concordent pas du tout avec celles faites par les auteurs allemands et hollandais avec des apiols falsifiés. L'apiol pur n'est donc pas

capable de produire des paralysies. C'est une confirmation en quelque sorte du rôle du phosphate de triortho-crésyl, dans la genèse de ces paralysies, dont plus loin nous discuterons la pathogénie.

Les troubles observés chez la souris sont, en revanche, assez semblables à ceux observés chez le cobaye par Lutz et Oudin dès 1909. Ces auteurs avaient noté des phénomènes convulsifs, tétaniques et dépressifs, mais ils avaient cru pouvoir conclure que l'apiol cristallisé avait seul des propriétés convulsivantes et tétaniques, alors que les divers apiols liquides n'avaient guère qu'une action dépressive. Il nous paraît qu'il s'agit là plutôt d'une question de dose et que les apiols liquides, suivant leur posologie, peuvent déclencher toutes les catégories d'accidents.

De plus, les notions tirées de la littérature, les données chimiques et expérimentales permettent de tenter l'interprétation des divers symptômes de ce cas d'intoxication.

Le coma initial présenté par la malade est manifestement un coma cérébral par imprégnation toxique de l'encéphale. Il est totalement différent des comas terminaux présentés par les malades de Trillat et Thiers ; de Lœderich, Mamou et M^{me} Aranger. Il ne peut, en effet, être rattaché à l'urémie, l'urée sanguine n'ayant jamais dépassé 0 gr. 25 par litre. De plus l'état ébrieux préalable, les convulsions concomitantes et l'obnubilation consécutive viendraient encore, s'il en était besoin, témoigner en faveur de cette explication. Ce coma reconnaît sans doute dans l'in-

toxication apiolique la même pathogénie centrale que dans l'intoxication barbiturique.

Les contractures ont été signalées déjà au cours des intoxications par l'apiol. Trillat et Thiers, de même que Lœderich, en parlent dans leurs observations, mais dans ces deux cas elles allaient de pair avec une azotémie élevée ; aussi ces auteurs considéraient-ils ce syndrome tétanique fruste comme en rapport avec les lésions rénales et ils rappelaient les travaux de Merklen et de Goumelle sur les différentes formes de l'urémie musculaire.

Dans le cas qui nous occupe, ces contractures importantes, permanentes, durables, apparues indépendamment de tout facteur rénal, semblent bien être dues à l'intoxication apiolique.

Il ne s'agit vraisemblablement pas ici d'une imprégnation toxique directe du muscle, le fait serait exceptionnel et d'ailleurs, on peut, contre cette interprétation, faire état des réactions électriques normales qui ont été constatées.

On ne peut affirmer l'intégrité ou l'atteinte des parathyroïdes ; notons seulement d'une part le signe de Chvostek constaté lors de l'apparition des raideurs et, d'autre part, le taux normal du calcium du sérum. Comme dans le cas de Trillat et Thiers, on note un abaissement assez notable de la réserve alcaline et du chlore plasmatique ; on sait que l'on a voulu faire jouer un rôle à l'acidose dans la pathogénie de l'urémie musculaire ; mais la rapide disparition des troubles humoraux chez la malade de

Ch. Flandin, alors que persistaient toujours intenses les raideurs, ne permet guère d'établir un tel rapport de causalité.

En fait, si l'on considère le caractère clinique de ces contractures, leur origine centrale apparaît nettement. La démarche de gallinacée, la nette exagération des réflexes tendineux observée les premiers jours, dénotaient une atteinte pyramidale, tandis que les troubles ultérieurs, l'attitude des membres supérieurs, rappellent un syndrome extra-pyramidal. Il est difficile de trancher, mais dans tous les cas, comme le coma et les convulsions, les contractures paraissent relever d'une imprégnation de l'encéphale par le toxique.

Le mécanisme intime de production de ces contractures paraît bien être vasculaire : l'examen ophtalmologique, montrant un spasme de l'artère centrale de la rétine, permet une représentation objective des phénomènes, sans doute analogues, survenus au niveau des artérioles cérébrales.

Quant à l'amnésie, apparue précocement aussitôt dissipée la confusion post-comateuse, sans autres troubles psychiques, durant un mois sans s'atténuer, puis tout à coup cessant brusquement au moment où les troubles moteurs diminuent d'importance, elle est un trouble bien surprenant. Les amnésies toxiques sont bien connues, mais il est bien exceptionnel — quel que soit le poison — qu'elles se présentent ainsi sous une forme aiguë, pure, prolongée, pour guérir spontanément. Notons le fait sans l'expliquer. Cette

évolution en quelque sorte synchrone de l'amnésie et des raideurs, l'absence de troubles psychiques analogues dans le passé de la malade, ne permettent guère de douter que l'amnésie reconnaisse une origine toxique.

La discussion de cette observation nous permet donc bien d'affirmer que l'apiol est toxique par lui-même et qu'il est un poison du système nerveux central. C'est à lui qu'il faut rapporter les troubles psychiques et les contractures.

Il faut cependant insister sur la toxicité relativement faible de l'apiol pur. En effet, pour voir apparaître les troubles dont nous venons de parler, il semble qu'il faille des doses considérables et massives. La malade de Flandin avait ingéré 40 capsules de 0 gr. 20 chacune, c'est-à-dire 8 grammes d'apiol, entre 10 heures et 13 heures, dose plus de vingt fois supérieure à la dose normale conseillée en thérapeutique.

Pathogénie des lésions hépato-rénales.

A tout bien considérer, il semble que les lésions hépato-rénales relèvent de l'apiol lui-même.

En effet, les lésions du foie et du rein ont été signalées dans l'intoxication apiolique avant comme après l'introduction dans la composition de l'apiol des dérivés crésylés. Bien avant ces falsifications, de dates récentes, les auteurs remarquaient le pouvoir toxique de l'apiol sur le foie et le rein.

Pateïn, Brissemoret et Chevalier notent une forte congestion rénale avec polyurie et attribuent les hématuries à l'apiine.

Kobert déclare que l'apiol donne une hépatite toxique comparable à celle du phosphore.

Les observations de Brissemoret, 1909, de Chevalier, 1909, de Laumonier, 1909, de Glatard, 1910, de Brénot, 1919, sont bien antérieures en date aux falsifications de l'apiol, et prouvent bien que parfois, dans certains cas, l'intoxication apiolique peut toucher le foie et le rein, tantôt provoquant une néphrite hématurique, tantôt un ictère parfois accompagné d'éruption urticarienne, tantôt enfin une atteinte simultanée de ces deux organes, réalisant le type parfait de l'hépatonéphrite.

Il semble bien dans tous ces cas que c'est l'apiol lui-même qui doit être incriminé dans l'apparition de l'intoxication.

Dans les observations de date plus récente, postérieures à la suppression de l'apiol du Codex, et publiées au moment des falsifications de ce produit (Trillat et Thiers ; Lœderich, Mamou et M^{me} Aranger), cette atteinte hépatique et rénale semble s'être aggravée et peut-être dans ces deux cas faut-il incriminer autre chose que l'apiol seul. Ne faudrait-il pas, dans ces deux observations, parler d'apiol imparfaitement purifié et expliquer ces deux cas d'hépatonéphrite grave rapidement mortelle par la présence de phosphore.

Tout cela n'est qu'hypothèse. Aucun examen de laboratoire n'a été fait sur la qualité des apiols ingérés par ces deux malades, aussi sommes-nous obligés de nous en tenir à des suppositions. Mais peut-être pourrait-on expliquer de cette façon l'apparition des manifestations hépato-rénales après ingestion d'apiol non falsifié, et l'accroissement de leur fréquence et de leur gravité depuis l'addition à l'apiol du phosphate de tri-ortho-crésyl.

L'observation récente de MM. Ch. Flandin, S. Nacht et Jean Bernard vient encore ajouter une preuve nouvelle de la toxicité de l'apiol lui-même sur le rein et le foie.

Dans le cas rapporté par ces auteurs, la malade avait été intoxiquée par un apiol que les examens de laboratoires reconnurent comme étant parfaite-

ment pur. Chez cette malade, des manifestations hépato-rénales apparurent, qui, pour discrètes qu'elles furent, n'en existèrent pas moins : ictère léger mais net à la peau et aux conjonctives, avec des urines peu abondantes et foncées, contenant des sels et des pigments biliaires ainsi qu'un peu d'albumine (0 gr. 20).

Seuls les cas où la polynévrite a dominé nettement le tableau clinique n'ont pas montré de lésions hépato-rénales. Peut-être ont-elles été très discrètes et ont-elles pu passer inaperçues ?

Dans les quelques cas où l'autopsie a pu être faite, on a pu se rendre compte de l'importance des lésions. Ainsi, voici ce qui fut observé sur le foie et le rein dans le cas de Lœderich. Macroscopiquement le foie est gros, pesant 1.600 gr., de consistance normale, de teinte pâle et homogène sur la coupe ; la région vésiculaire contient une bile très foncée.

Les reins sont un peu gros, pesant chacun 180 gr. ; de teinte blanc ivoire, ils se décortiquent facilement.

Les examens au microscope pratiqués par MM. Huguenin et Toulon ont été malheureusement gênés par l'altération cadavérique.

Le foie montre des clarifications et des atrophies cellulaires avec picnoses nucléaires, témoins d'une hépatite aiguë dégénérative ; quelques infiltrats lymphoïdes.

Les reins montrent des altérations cadavériques trop avancées pour qu'on puisse préciser les carac-

tères de la néphrite aiguë qui les a indubitablement frappés.

Les recherches expérimentales sur l'animal de laboratoire, faites avec l'apiol, montrent bien à l'autopsie des lésions de ces viscères.

Sur des animaux auxquels Ter Braak avait fait des injections d'apiol, cet auteur montre des lésions du foie. Macroscopiquement le foie est décoloré, jaune. Microscopiquement il présente des lésions de dégénérescence graisseuse.

Pathogénie de la polynévrite apiolique.

Si l'action toxique de l'apiol peut être invoquée dans l'apparition des lésions du système nerveux central et dans celle du foie et du rein, il ne semble pas en être de même pour les troubles du système nerveux périphérique.

Dans ce cas, l'apiol lui-même semble devoir être mis hors de cause.

En effet, jamais dans la littérature ancienne semblables symptômes n'avaient été signalés. Il faut cependant faire une exception ; déjà, en 1909, Lutz et Oudin avaient signalé l'existence, dans l'intoxication expérimentale, de troubles nerveux (du type tonique avec l'apiol cristallisé, du type parétique avec les autres produits) et à l'autopsie des lésions congestives du poumon, de la moelle dorso-lombaire et des vaisseaux génitaux. Jürs, en 1904, signale également chez les mammifères des paralysies avec l'emploi de la myristicine.

C'est récemment, depuis 1931, que les observations de polynévrites, dites « apioliques », se sont multipliées.

Trillat et Thiers, en 1931, Lœderich, Mamou et M^{me} Aranger, en 1932, dans leurs observations de deux

cas à peu près semblables d'intoxication par l'apiol, se demandent, sans l'affirmer, si les troubles amyotrophiques curieux avec abolition des réflexes tendineux mais sans parésie ni douleurs, sans signes habituels d'une polynévrite, ne seraient cependant pas dus à l'atteinte du neurone périphérique.

Le Professeur H. Roger (de Marseille) en publie un cas dans la *Revue neurologique* du 2 juin 1932 ; Girard et Gamaleia un deuxième dans la *Revue Médicale de l'Est* du 15 juin 1933.

Mais c'est à l'étranger surtout que les publications sont fréquentes sur ce sujet.

Ter Braak, dès 1931, et Van Itallie, en 1932, relatent une suite de 40 cas aux Pays-Bas.

En Yougoslavie, Stanojévic et Vuzic (1931) en décrivent quelques cas à Belgrade. Rechwitz en publie 6 cas.

En Allemagne, Reuter (de Kiel) publie 2 cas certains et 1 cas douteux, par la suite il en observe personnellement 7 cas et en connaît 8 à 9 recueillis dans d'autres cliniques de la ville. Mann en publie 3, Jaghold, Hellmuth et Grum, Schultz, Krause, Wullenweber, Misgeld apportent quelques observations.

En Suisse, Gsell et Luthy observent une polynévrite à Zurich.

Fait curieux, l'aspect clinique de ces cas est à peu près partout calqué sur le même modèle.

L'apiol étant employé malheureusement d'une façon très fréquente comme abortif depuis déjà au moins une dizaine d'années, on a cherché s'il ne

fallait pas incriminer un autre facteur que l'apiol, ou si les capsules ou gouttes d'apiol ne contenaient pas une impureté responsable des phénomènes parétiques, puisque jusque-là son usage n'avait donné lieu à aucun accident de ce genre.

M^{lle} Nijhoff et Keulemans, qui firent les premières recherches dans ce sens, décelèrent, dans les diverses préparations apiolées, du crésol et du phosphore en liaison organique. Les travaux ultérieurs de Van Italie et de M^{lle} Harmsma à « l'Institut Royal de recherches pharmacothérapiques » de Leyden, sur plusieurs échantillons d'apiol officinal : 5 espèces d'apiol vert de provenance allemande (Hambourg et Nuremberg) et une espèce d'apiol jaune, démontrèrent que ces échantillons contenaient du phosphate triortho-crésylique dans la proportion de 28 à 50 %.

Wührer retrouve ce même phosphate de triortho-crésyl dans certains des échantillons à lui confiés par Reuter pour analyse.

Le Tri-ortho-crésyl-phosphate.

M. le Professeur Tiffeneau écrit dans son Rapport à l'Académie de Médecine (*Bull. Ac. Méd.*, 1933, t. CIX, p. 121) sur les intoxications produites par des apiols falsifiés par le phosphate ortho-crésylique :

« *Phosphates de crésyl.* — Il en existe plusieurs formes : produit brut consistant en un mélange de 3 isomères, soit sous la forme de produits techniquement purs, parmi lesquels 2 surtout sont employés industriellement : le phosphate triorthocrésylique et le phosphate triparacrésylique. Ce dernier déjà examiné, dès 1897, au point de vue de sa toxicité par Antenrichth (*Zeitsch. phys. ch.*, t. XXV, 1898, p. 440), est difficilement résorbé par le tube digestif et n'a pratiquement aucune toxicité ; par contre le dérivé « ortho » est d'une toxicité élevée et celle-ci se manifeste notamment par des accidents polynévritiques. Or c'est précisément ce dérivé « ortho » ou encore les produits bruts contenant un mélange de 3 phosphates crésyliques qui depuis dix à vingt ans, et surtout dans ces dernières années, ont été utilisés pour falsifier certaines essences, en particulier l'essence de gingembre destinée à la préparation de l'eau-de-vie

« ginger » consommée aux Etats-Unis et aussi l'essence de persil destinée à la préparation de l'apiol employé en thérapeutique comme emménagogue. »

La question des polynévrites que l'on attribue à l'apiol, pris dans un but abortif, s'est éclaircie et l'on sait maintenant que ce n'est pas l'apiol mais une substance, « l'acide tri-ortho-crésyl-phosphorique », qui se trouve dans certains échantillons d'apiol, qui doit être rendue responsable des accidents polynévritiques.

La preuve du rôle de l'acide tri-ortho-crésyl-phosphorique dans l'atteinte du neurone périphérique est fournie indubitablement par les recherches expérimentales, rappelées plus loin, mais aussi par la comparaison avec une « épidémie » américaine qui a donné près de 15.000 polynévrites plus ou moins sérieuses, avec au moins 10 cas mortels : « la paralysie du gingembre ».

La paralysie du gingembre. — En 1930, on a observé à l'Hôpital de Cincinnati, aux Etats-Unis, en un laps de temps assez faible, toute une série de cas de paralysies des membres inférieurs et supérieurs, chez des sujets dans les antécédents desquels on relevait l'absorption d'une boisson alcoolique, le « Jamaica-ginger » ou populairement le « Jacke ». Cette considérable « épidémie » suscita de nombreuses études.

Les observations relevées en divers foyers de la maladie montrèrent que ces paralysies firent leur apparition vers la fin de février, atteignirent leur maxi-

mum numérique au milieu de mars, et qu'elles furent déjà en forte décroissance en avril.

Après des investigations étiologiques longtemps incertaines, les recherches du Service d'Hygiène publique des Etats-Unis, particulièrement dans l'Ohio et le Tennessee, aboutirent à mettre en cause un extrait falsifié de gingembre de la Jamaïque. Aussi est-ce sous le nom de « ginger paralysis » qu'on désigna ces manifestations.

Une consommation énorme d'extrait liquide de gingembre fut facilitée aux Etats-Unis, du fait que le Bureau de prohibition, ne considérant pas cet extrait comme potable, en autorisait la libre vente. L'extrait de gingembre lui-même ne pouvait être rendu responsable de ces accidents ; en effet, plusieurs victimes de cette récente vague de polynévrites buvaient depuis longtemps de l'extrait de gingembre sans aucun dommage. De plus, l'expérimentation en montrait l'innocuité absolue pour le lapin, le chien et le singe. Il était donc logique d'incriminer un corps toxique introduit dans un lot commercial d'extrait de gingembre.

De multiples hypothèses sur la nature de ce poison virent le jour. Quelques auteurs parlèrent de la possibilité de l'introduction, dans une cargaison de racines de gingembre, d'une importante quantité d'une autre racine, ayant avec elle une ressemblance grossière mais possédant à l'inverse de la racine de gingembre un pouvoir toxique pour les nerfs périphériques. Avec beaucoup plus de vraisemblance, la

majorité des auteurs admirent bientôt l'addition à l'extrait de gingembre de produits adultérés, puis-qu'aussi bien les falsifications étaient monnaie courante dans sa préparation. Smith, Elvove et Frazier réussirent à isoler le corps toxique des extraits de gingembre falsifiés. Il s'agit là encore de phosphate de tri-ortho-crésyl et, fait remarquable, toutes les observations se ressemblent et reproduisent trait pour trait l'image de la polynévrite « apiolique ». En effet, l'apparition des phénomènes d'intoxication se fait entre le premier et le quarante-deuxième jour qui suit l'ingestion de l'extrait de gingembre falsifié, mais la moyenne est de deux à trois semaines. Les membres inférieurs sont les premiers touchés. Le réflexe achilléen est aboli, le réflexe rotulien conservé. La paralysie est bilatérale et symétrique : elle peut aller d'une simple faiblesse des muscles du groupe tibial antérieur jusqu'à la paralysie complète des jambes et même des cuisses. Souvent il y a des troubles trophiques : cyanose, hyperhydrose, refroidissement, peau lisse et brillante. Dans les trois quarts des cas la paralysie s'étend aux membres supérieurs et se manifeste d'abord par la maladresse des mouvements délicats ou l'impossibilité de tenir des objets lourds. Dans les formes sévères, le poignet est tombant et tous les mouvements des doigts se font sans force. La durée de cette paralysie est en moyenne de deux semaines, variant entre trois jours et un mois. Les symptômes subjectifs disparaissent rapidement mais les malades restent parfois avec une paraplégie

ou une quadriplégie flasque. Dans les cas les plus sévères, il y a atrophie musculaire, surtout des muscles interosseux des mains et des muscles de la loge antérieure de la jambe. On a enfin signalé quelques cas mortels.

*
* *

A côté des polynévrites apioliques, des polynévrites dues aux extraits de gingembre falsifiés, il convient de placer la polynévrite phosphocréosotique, connue depuis longtemps mais dont la pathogénie est demeurée obscure pendant de longues années.

Le phosphate de créosote découvert en 1894 par Brissonet, de Tours, et aussitôt employé en thérapeutique dans le traitement des affections pulmonaires, ne devait pas tarder à se signaler par des accidents polynévritiques. Signalée par Lorot (Thèse de Paris, 1899) cette atteinte paralytique a été mentionnée par Tison, Læwenfeld (1902), puis encore mieux définie par les études postérieures de W. Salomonson, Huet, Bertolani, Henschen, Sanz.

La lecture de ces relations est édifiante et montre combien est semblable la description de ces auteurs avec les tableaux morbides que l'on connaît comme conséquence de l'emploi de l'apiol auquel on ajoute de l'acide tri-ortho-crésyl-phosphorique, ou par l'ingestion de boissons alcooliques contenant, comme la « Jamaïca-ginger », ce même acide, générateur de paralysies. Il est donc logique d'admettre que dans les cas de polynévrites phosphocréosotiques la cause

agissante est encore le phosphate de tri-ortho-crésyl, qui entre dans la composition du phosphate de créosote, corps complexe formé d'un mélange d'éther sels phosphorés, plus ou moins connus. Il est très possible que certaines variations dans la préparation puissent donner naissance à une quantité inusitée de l'éther sel toxique, rendant nocifs pour les nerfs périphériques certains échantillons du phosphate de créosote.

*
* *

En somme, entre trois ordres de manifestations polynévritiques que les circonstances étiologiques demandaient en apparence de séparer de façon absolue, la clinique et les études pharmacologiques établissent une parenté évidente. Il s'agit donc là de trois formes étiologiques différentes, d'une même atteinte du système nerveux : une polynévrite due à l'intoxication par le phosphate de tri-ortho-crésyl.

La proportion de ce corps contenue dans les divers produits est variable. Dans les extraits de gingembre examinés par Smith elle était de 2 %. Dans les divers échantillons d'apiol, Van Itallie la trouvait de 28 à 50 %. Enfin le phosphate de créosote contiendrait environ 15 % du corps toxique, mais ce chiffre paraît être dépassé largement dans certaines préparations.

Le phosphate de triorthocrésyl est donc bien l'agent causal des polynévrites dites « apioliques ». Nous allons voir maintenant que les expériences faites sur les animaux de laboratoire viennent encore s'ajouter à l'appui de cet opinion.

Recherches expérimentales.

L'expérimentation est de date récente. Elle a été réalisée soit avec le tri-ortho-crésyl phosphate, soit avec les diverses substances qui le contiennent à l'état d'impureté. Les auteurs américains et hollandais, surtout, y ont attaché leurs noms.

Smith et Lillie, Smith, Bowden, Turley et Shoemaker, parmi les premiers, ont étudié les effets chez l'animal des extraits de gingembre falsifiés ou du phosphate de tri-ortho-crésyl lui-même.

Van Esveld, avec de l'apiol contenant 40 % d'éther-sel toxique, ou avec du phosphate de tri-ortho-crésyl pur, à titre de contrôle ; Ter Braak et Carillo, avec l'apiol, ont, dans leurs grandes lignes, confirmé les conclusions des Américains. De même Camus, plus récemment en France, avec le phosphate de tri-ortho-crésyl a obtenu les mêmes résultats.

Les animaux employés furent le lapin, le chien, le singe et surtout la poule, signalée par Smith comme animal de choix.

Suivant les cas, les corps toxiques ont été introduits par voie buccale ou parentérale.

Tous les résultats expérimentaux concordent dans

l'ensemble et ont une analogie très démonstrative avec les cas cliniques.

La période d'incubation varie selon les animaux et les circonstances entre dix et vingt-cinq jours.

Passée cette période de latence, les troubles parétiques apparaissent et leur intensité est en rapport direct avec la dose de phosphate de tri-ortho-crésyl employée ; soit que le corps ait été utilisé en nature, soit qu'on l'ait administré avec de l'apiol ou de l'extrait de gingembre. Les doses toxiques pour les nerfs périphériques peuvent être évaluées, selon les cas, de 40 à 100 mgr. de phosphate de tri-ortho-crésyl par kilogramme d'animal.

Expériences sur la poule. — Pratiquées par Smith, Van Esveld, Ter Braak et Carillo. Ces auteurs constatent entre le dixième et le quinzième jour un changement subit dans la démarche : la patte a tendance à glisser de côté, à mesure que l'animal la pose ; les animaux fléchissent le genou, lorsqu'ils marchent, qu'ils courent. La marche devient de plus en plus difficile, la poule se balance d'un côté et de l'autre, essaie de garder son équilibre mais tombe fréquemment, elle s'appuie en marchant sur tout le métatarse. Si la dose toxique est suffisante, il se développe une paralysie des extrémités inférieures. L'animal ne marche plus spontanément, il reste assis. Par contre, les ailes ne sont pas touchées notablement, les mouvements du vol sont presque toujours normaux, et c'est en volant que l'animal se déplace. Ce stade d'ap-

parition et d'accentuation des paralysies dure en moyenne quinze jours. Dans la plupart des cas, les troubles moteurs régressent notablement. Parfois non seulement ils ne s'améliorent pas, mais s'aggravent. L'animal, sans appétit, sans énergie, maigrit et la mort peut survenir à ce stade. Une partie du lot des poules améliorées ou guéries, qui ont fait l'objet de l'expérimentation de Ter Braak et Carillo, a reçu une deuxième dose du toxique : après l'incubation habituelle la paralysie s'est, de nouveau, installée, quelquefois plus intense que dans la première expérience.

Chez deux poules, Ter Braak et Carillo ont vérifié que ce n'est pas l'apiol lui-même qui est toxique, car, avec 200 et 500 mgr. d'apiol pur, ils n'ont pu provoquer de déficit moteur.

Expériences sur le chien. — Le chien est très sensible à l'intoxication par le phosphate de tri-orthocrésyl. Smith et Van Esveld, après une phase de dix à quinze jours marquée par des troubles gastro-intestinaux, constatent un affaiblissement des extrémités postérieures : la marche est troublée, le train postérieur oscille ; l'animal tombe fréquemment. Puis la paralysie des extrémités postérieures augmente et devient complète. Les pattes antérieures sont peu ou pas parésiées au début, mais à la fin elles sont atteintes à leur tour ; le chien reste allongé, incapable d'un mouvement, et meurt bientôt dyspnéique par paralysie respiratoire.

Le réflexe tendineux du genou, trouvé le plus sou-

vent vif au début, persiste longtemps, malgré l'augmentation de la paralysie.

Expérience sur le singe. — Van Esveld vit, sept jours après injection sous-cutanée de 2 cmc. 5 dans un cas, de 1 cmc. de phosphate de tri-ortho-crésyl dans l'autre, survenir les premiers signes d'une paralysie qui augmenta rapidement. Ces deux animaux, pour grimper, devaient tirer, avec leur train antérieur, le train postérieur fortement parésié ; lorsqu'ils essayaient de sauter, ils ne pouvaient se recevoir normalement sur leurs pattes et frappaient le sol de leur mâchoire ; ils étaient dyspnéiques et anorexiques. Ils moururent onze et quatorze jours après l'injection, avec une paralysie complète des extrémités postérieures et accentuée des extrémités antérieures.

A un autre animal, Van Esveld donne 2 cmc. 75 d'apiol *per os* en un mois : le vingt-et-unième jour se montrent les premiers signes, le trentième jour les pattes postérieures sont paralysées avec conservation du réflexe tendineux du genou et les pattes antérieures fortement parésiées ; deux semaines après l'arrêt de l'apiol les symptômes pathologiques ont disparu.

Un quatrième singe est mort après l'ingestion de 2 cmc. 5 de phosphate tri-ortho-crésylique, en trente-huit jours.

Smith n'avait pu, chez les chiens ou les singes, provoquer de paralysie par ingestion en une dose,

mais plus récemment, avec Lillie, il a, chez le chat, obtenu des résultats analogues à ceux de Van Esveld, en utilisant le phosphate de tri-ortho-crésyl en émulsion.

Expérience sur le lapin. — Les manifestations parétiques sont très variables d'un sujet à l'autre chez cet animal.

Signalons que les recherches de Jürs, en 1904, sur la toxicité de la « myristicine » qui, on le sait, est un des produits constitutifs de l'apiol commercial, ont été effectuées sur le lapin. Elles ont mis en évidence qu'il fallait, pour déterminer la paralysie chez cet animal, 0 gr. 9 à 1 gr. 76 par kilogramme — chiffre incomparablement plus élevé que les doses toxiques du phosphate de tri-ortho-crésyl. Il est bien ainsi démontré que, dans l'intoxication apiolique, la myristicine n'est pas l'agent efficient,

Observations.

Formes hématuriques.

Obs. I et II (Brissemoret, Société de Thérap.,
27 juin 1906, in *Presse médicale*, 30 juin 1906, p. 52).

OBSERVATION I

M. Brissemoret soumet à l'appréciation de la société un malade atteint de néphrite, à qui fut administré par erreur pendant 9 jours le mélange suivant :

Carbonate de lithine.....	7 ctg.
Apiine.....	20 ctg.

Sous l'influence de cette médication insoupçonnée, le volume d'urine augmenta et de 700 à 800 cmc. habituellement émis passa au 2^e jour à 1.800 cmc. ; le 3^e jour survint de l'hématurie qui fit cesser l'administration du médicament.

OBSERVATION II

Un autre malade auquel 10 cgr. du mélange précédent furent donnés, par erreur également, en injections sous-cutanées, émit des urines très colorées ; il n'a pas été établi si la coloration était due à une hématurie ou à la présence d'un dérivé du médicament.

OBSERVATIONS III et IV

Hématuries, dose 1 gr. 80 (Chevalier,
Bull. gén. de Thérap., 1909, t. 158, page 101).

Cet auteur se contente d'écrire : « Ce sont également des hématuries qui furent constatées, le mois dernier, dans 2 cas à la suite d'ingestion pendant 3 jours consécutifs de 3 capsules d'apiol de 20 cgr. »

OBSERVATION V

Diarrhée et hématuries (Laumonier, *Bull. gén. de Thérap.*, 1909, t. 158, page 103, à propos de la communication de Chevalier).

Une dame dysménorrhéique a l'habitude de prendre, sur les conseils de son médecin, 2 ou 3 capsules d'apiol quelques jours avant l'époque de ses règles. Or dernièrement, à la suite de l'ingestion de 2 capsules d'apiol (ou de soit-disant apiol), cette dame a eu de la diarrhée et de l'hématurie qui l'a beaucoup effrayée, car on n'en voyait pas alors la cause.

Forme ictérique avec éruption urticarienne.

OBSERVATION VI

(Glatard, *Journal de méd. et de chir. pratiques*, septembre 1910, Ann. 22.995).

Intoxication par l'apiol (30 capsules en trois jours, soit 6 gr.). Vertige, vomissements, urticaire généralisé, diar-

rhée, subictère avec gros foie, et oligurie sans albuminurie ; continuation de la grossesse.

Une femme, âgée de 28 ans, bien constituée, sans tares pathologiques et déjà mère de deux enfants, est ordinairement bien réglée. Un retard de 2 mois 1/2 lui fait craindre une grossesse nouvelle et, dans le but de ne pas accroître sa famille, elle se décide à se faire avorter. Sur les conseils d'une voisine, elle absorbe, d'un seul coup, le 27 mars au repas du soir 10 capsules d'apiol. Le 28 au matin elle en prend dix autres. Enfin, ne voyant rien venir, elle absorbe le lendemain soir le restant de sa provision, soit 10 capsules. Donc dans 48 heures 6 gr.

Elle n'avait rien éprouvé jusque là, mais peu après avoir absorbé la 3^e dose, elle est prise d'un vertige violent qui l'oblige à s'allonger, ce vertige s'accompagne bientôt de nausées et de vomissements. Elle est très malade toute la nuit. Le lendemain matin, elle constate qu'elle est abominablement rouge et enflée. Le vertige et les vomissements persistent, accompagnés de diarrhée. A ce moment apparaît sur le corps une éruption généralisée, c'est le surlendemain du début des accidents que Glatard est appelé auprès de la malade. Il trouve une éruption urticarienne violente, étendue en longs placards. Cette éruption couvre la face qui est vultueuse et bouffie, le cou, la face antérieure du tronc, l'abdomen, la face intérieure des cuisses et des jambes, la face intérieure et la face antérieure du bras. L'éruption est minime du côté de l'extension. Cette éruption est très prurigineuse.

Il existe du subictère : le foie est gros et sensible ; les urines sont rouges et colorées, sans albumine.

Du côté des organes génitaux, on constate un gros

œdème de la vulve, mais, fait à noter, il ne s'est absolument rien produit du côté de l'utérus.

Les suites ont été bénignes ; sous l'influence du régime lacté et d'une médication diurétique, tous les symptômes ont graduellement disparu en quelques jours. La grossesse a continué à évoluer.

Formes malignes à type d'hépto-néphrite.

OBSERVATION VII

(Brénot, *Presse médicale*, 10 janvier 1920 ; *Annales de Bourgogne médicale*, t. XXIII, n° 3, 15 août 1919).

Jeune fille de 25 ans n'ayant comme antécédent qu'une diphtérie à l'âge de 9 ans et qui, ayant un retard de règles de 6 semaines à 2 mois, obtient sans ordonnance 18 capsules d'apiol d'un pharmacien de chef-lieu de canton. Le pharmacien avait recommandé à sa cliente de prendre 4 capsules par jour. Sa cliente prit les 18 capsules d'un seul coup le même jour afin de ne pas manquer son coup.

Dès le lendemain, elle fut prise de métrorragie et deux jours après fut atteinte d'une syncope ; puis apparaissent une diarrhée profuse et des hémorragies multiples (épistaxis, hémorragies gingivales) ; au 4^e jour apparaît de l'ictère ; au 5^e jour, Brénot, appelé, trouvait la malade prostrée avec un ictère intense et des pertes contenant des débris d'odeur infecte. Pas de fièvre. Le lendemain, curetage et désinfection locale avec suites normales. Mais dans les jours suivants, Brénot ne peut qu'assister à l'évolution de phénomènes urémiques : les urines tom-

bèrent de 40 à 50 gr. par jour, avec albuminurie massive ; les hémorragies viscérales se multipliaient ; la somnolence puis la torpeur suivie de coma, la diarrhée, l'incontinence des matières, les vomissements, tout ce tableau se déroule avec une rapidité telle que la malade succombait à cette profonde intoxication 13 jours après l'absorption du médicament.

L'enquête permet d'éliminer l'hypothèse de toute autre intoxication (sublimé ou phosphore par exemple).

Mais aucune autre recherche hématologique ou bactériologique n'est mentionnée.

OBSERVATION VIII

(Paul Trillat et Henri Thiers, de Lyon,
Ann. de Médecine, juillet 1931, t. XXX, p. 180).

Femme de 24 ans, sans antécédents pathologiques.

Dans un but abortif, elle a absorbé le 4 août 10 capsules d'apiol, le 5 août 10 autres, le 6 encore 10. Soit en 3 jours 6 gr. d'apiol. A ce moment-là, elle aurait présenté des vertiges, des vomissements, de la diarrhée et une éruption généralisée à tout le corps qui, d'après sa description, paraît avoir été formée par des plaques érythémateuses non prurigineuses. Elles avaient entièrement disparu le jour de l'entrée. De plus, la malade a eu des pertes sanglantes qui ont vraisemblablement correspondu à une fausse couche, étant donné l'état du col.

I. *Phase ictérique avec anurie et azotémie* (13 au 20 août). — Le 13 août, la malade ressent de violentes douleurs lombaires droites, elle vomit, présente de la diarrhée et sa température s'élève à 40°. Elle est hospitalisée le 14 août avec un ictère intense dont elle est incapable

de préciser le début. A ce moment, le col est ramolli, la température est de 40°, le pouls à 140. Aucun signe anormal par ailleurs. Le 18 août, on s'aperçoit que la malade est anurique. A cette date, on note la disparition de l'ictère ; la température est de 37°2-37°3 ; tension artérielle = 7 ; la minima est imprenable ; légère diarrhée, pas de vomissements, pas de céphalées, pas d'œdèmes. Etat général excellent avec un pouls à 90. Les réflexes tendineux ne sont pas étudiés, pas de modifications pupillaires, pas d'insomnies ; du 18 au 20 août, la diarrhée disparaît, mais on note des vomissements rares et verdâtres. On recueille au sondage des urines noirâtres et fétides (10 cmc.) contenant 5 gr. d'albumine avec très peu de cylindres et de nombreux polynucléaires altérés ; l'examen bactériologique n'a pas été pratiqué.

Elles contiennent le 20 août 4 gr. 5 d'urée p. 1.000. Azotémie le 18 août ; 3 gr. 18. Le 19 août, on pratique pour déclencher la diurèse une injection intraveineuse de 100 cmc. de sérum glucosé hypertonique, d'ailleurs sans résultat. Bref : anuries, sans signe d'urémie, avec des vomissements et hypotension extrême, le tout ayant cédé à un ictère passager et ceci du 13 au 20 août.

II. *Intervention* (20 août). — Le 20 août, on décide une intervention (D^{rs} Trillat et Michon). Anesthésie au Kélène-Schleick ; découverte du rein droit ; il est énorme, congestif, avec de petites suffusions hémorragiques ; décapsulation très facile, pas d'adhérences de la capsule, que l'on resèque presque au hile ; le rein gauche est plus gros encore que le rein droit et sa longueur est de 14 cm., la décapsulation est facile et se fait totalement avec le doigt. Pas de choc, durée de l'opération 40 minutes.

III. *Phase de grande urémie à symptômes anormaux* (20 août au 8 septembre). — Disons pour ne plus y revenir que, au cours du reste de l'évolution :

1° La malade n'a jamais présenté de troubles respiratoires et à aucun moment nous n'avons pu constater de Cheynes-Stokes ou de Kussmaul ;

2° Il a existé une hypotension constante, la Mx étant de 10 alors que la Mn a présenté quelques variations peut-être plus apparentes que réelles. Elle a oscillé entre 4 et 6. Jamais de tachycardie, pouls entre 70 et 80. Auscultation du cœur toujours négative ; pas de frottements, pas de souffles malgré l'anémie, pas de galop ;

3° A partir du 23 août, vomissements réapparaissent, vomissements alimentaires peu abondants, avec état nauséux permanent ; cependant, la malade arrivait à garder une petite quantité d'aliments : soit une centaine de centimètres cubes de liquide : lait, eau sucrée, jus de raisin. La malade était anorexique. Pas d'acétone dans les urines ;

4° Vers le 2^e, 3^e jour après l'opération apparaissaient des troubles du sommeil : insomnie nocturne, somnolence diurne, peu marquée, mais absence complète de troubles psychiques durant toute cette période ;

5° Nous avons assisté à une fonte rapide des masses musculaires surtout nette aux membres inférieurs. Cette amyotrophie généralisée est devenue frappante environ une semaine après l'opération. Pas de signes de polynévrite. La pression des masses musculaires n'est pas douloureuse et, malgré l'émaciation, la malade n'est pas parésisée.

En même temps que cette atrophie, les réflexes tendineux se sont rapidement abolis. Le 22 août, ceux des membres supérieurs étaient nets. Le réflexe achilléen

paraissait aboli (difficile à cause de l'opération). Le réflexe rotulien était difficile à obtenir, le droit étant plus marqué que le gauche ; progressivement la réflexivité tendineuse s'est abolie, les réflexes pouvant être trouvés certains jours puis disparaissant définitivement jusqu'à la mort. L'aréflexie rotulienne s'est accompagnée d'une hypotonie du tendon rotulien, que nous avons trouvée dès le 23 août et qui, elle, n'a subie aucune variation. Tous les réflexes cutanés étaient abolis et ceci dès le premier examen ;

6° Enfin aux symptômes que nous venons de décrire se sont surajoutés les symptômes suivants :

Mydriase intense, surtout du 24 au 30 août. Elle a persisté ensuite quoique atténuée. Les pupilles sont paresseuses à la lumière et à l'accommodation. L'état général est inquiétant.

Vers le 31 août, il se produit des gingivorragies. D'abord discrètes, elles deviennent plus abondantes au point que la malade garde sans cesse un mouchoir sur la bouche et ne se plaint que de cet unique symptôme. L'état général est bien amélioré, les troubles digestifs sont en régression, la diurèse augmente, les autres symptômes s'améliorent, si bien que nous commençons à espérer la guérison. L'examen du sang montre : temps de saignement (lobule de l'oreille) 3 minutes ; coagulation 15 minutes, elle revêt le type de la coagulation plasmatique, la sédimentation sanguine est très accélérée.

Du 1^{er} au 6 septembre inclus, la malade présente un signe de Chvostek typique, surtout à droite. Surtout net le 1^{er} et le 2, il perd sa netteté et disparaît complètement le 7. Les deux derniers jours, il n'existait que du côté droit et, le dernier jour, la recherche du phénomène du

facial provoquait simplement une contracture de la lèvre supérieure. Pas d'autres signes de tétanie. La pose d'un lien sur le bras provoquait bien une sensation de crampe, mais les réflexes tendineux des membres supérieurs correspondants restaient abolis et la main ne présentait aucune attitude spéciale. La veille du jour où nous avons trouvé du Chvostek, une prise de sang avait montré de l'acidose ($RA = 42,9$) ; le jour même nous avons pratiqué une injection de sérum bicarbonaté qui a provoqué une alcalose à 72,9 et ceci sans influencer en quoi que ce soit le phénomène du facial, qui n'a pas été modifié après l'injection de bicarbonate.

Enfin, après sa 1^{re} transfusion, la malade a présenté pendant 4 jours une éruption discrète aux membres inférieurs, constituée par des placards rouges non surélevés, non prurigineux et qui ont disparu sans laisser de traces ; nous ne l'avons pas constatée après les autres transfusions (érythème apiolique ou lié à la transfusion ?)

IV. *Gangrène buccale, hypothermie* (8 au 19 septembre).

— Disparition des gingivorragies et évolution d'un sphacèle buccal qui paraît avoir donné le coup de grâce à une malade épuisée par une longue intoxication. Ce sphacèle est abominablement fétide et occupe les joues et le plancher de la bouche, intéressant toute la muqueuse.

Tension artérielle baisse à 9-4, Mn devenant non mesurable, pouls à 100. Etat général grave ; insomnie avec délire nocturne, somnolence diurne ; hypothermie telle que le jour de la mort la température était à 35°2. Alimentation impossible du fait des lésions buccales, incontinence d'urine, diarrhée intermittente, sanglante et peu abondante.

Dans les deux derniers jours, réapparition du signe de Chvostek. L'autopsie médico-légale a été pratiquée par M. le professeur Etienne Martin. Malheureusement les organes abdominaux étaient putréfiés, d'où examen histologique impossible. Abdomen, pas de péritonite. Utérus d'apparence normale, rien ne permet d'affirmer qu'il y a eu grossesse ou avortement.

Foie, rate sont de volume normal.

Reins volumineux adhérents avec un parenchyme décoloré. Droit 160 gr., gauche 170 gr.

Cœur, poumon, cerveau sont microscopiquement normaux.

Dosages sanguins et rachidiens.

	Urée	R. A.	V. G.	Cl. plasma	Cl. globul.	Indoxylémie
18 août...	3,48					
21 — ...	4,48	27,5	202	3,153	1,784	+ + + +
25 — ...	5,63	56,5	176	2,742	2,664	+ + +
30 — ...	6,78	42,9	180	2,698	1,761	+ +
3 sept...	7,29	72,9	166	?	?	+
12 — ...	7,04	53,6	100	2,485	1,231	+ + + +
19 — ...	8,06	45,8		3,621		+ +

Dosages viscéraux.

CL ‰ de substance fraîche :

Substance grise CL.... 1,60 (normale 1,50)

Biceps CL..... 0,78 (normale 0,63)

Foie CL..... 0,83 (normale 1,24)

OBSERVATION IX

(Loederich, Mamou, Mad. Aranger,

Soc. méd. des Hôpitaux, t. XLVIII, 1932, page 746).

Mme B..., 30 ans, entre le 1^{er} nov. 1931 dans le Service de chirurgie de M. Schwartz pour une métrorragie

consécutive à un avortement de 6 semaines survenu spontanément, dit-elle.

Température 40°, tombe à 37° en 2 jours. La métrorragie s'arrête sans nécessiter de curettage.

Mais 4 jours plus tard survient un ictère franc avec décoloration des fèces et bilirubinurie ; cet ictère dure une semaine environ, puis s'atténue progressivement, tandis que l'état général s'aggrave au contraire ; des vomissements apparaissent, puis de la diarrhée avec incontinence sphinctérienne et la malade tombe dans un état de torpeur progressive.

Transférée dans notre Service le 15 novembre, elle est encore pâle et subictérique. Traits tirés, yeux excavés, téguments déshydratés, narines et gencives saignotantes, langue saburrale. La peau des membres inférieurs est parsemée de pétéchie et de larges placards ecchymotiques marquant l'emplacement des piqûres reçues par la malade.

Abdomen creux mais souple ; le foie déborde un peu le rebord costal et semble douloureux ; la rate n'est pas perceptible, les urines atteignent 900 cmc. en 24 heures, aspect bouillon trouble contenant de l'albumine, des pigments et des sels biliaires, mais pas de sucre.

Au microscope on y trouve des hématies, quelques leucocytes et des cylindres hématiques et granuleux.

Les selles émises inconsciemment sont diarrhéiques et peu colorées.

Cœur normal bien frappé à 100.

Tension artérielle : 11-7.

Poumons normaux.

Toucher vaginal : utérus un peu gros, col mou et légè-

rement entr'ouvert, à peine saignant, les lochies n'ont pas d'odeur.

La malade est dans un état assez profond de prostration indifférente et désorientée.

Pas de paralysie, pas de contractures, pas de raideur de la nuque, pas de Kernig.

Mais des soubresauts tendineux agitent ses membres et parfois sa face : secousses brusques, rapides, de type myoclonique.

A la face, signe de Chvostek net bilatéral.

Signe de Weiss net également.

Signe de Trousseau négatif.

Contrastant avec ces signes d'hyperexcitabilité musculaire, les réflexes tendineux rotuliens et achilléens sont abolis ; le réflexe cutané plantaire est conservé en flexion ; la pression des masses musculaires des mollets ne semble pas douloureuse, la sensibilité cutanée semble normale.

Ponction lombaire, liquide normal à tous points de vue. Hémoculture stérile.

Sang. — Anémie 3.167.000 globules rouges avec 70 % d'hémoglobine.

Leucocytose à 35.000 globules blancs dont 91 % de polynucléaires.

Temps de saignement 5 minutes 30.

Temps de coagulation 10 minutes.

Signe du lacet fortement positif.

Dosage urée sanguine : azotémie de 6 gr. par litre.

Le dosage de la calcémie par la méthode de Guillaumin donne un chiffre nettement abaissé : 0 gr. 065.

Devant ce tableau clinique le diagnostic d'hépatonéphrite *post abortum* s'impose.

Son origine toxique que nous suspectons d'emblée pour

des raisons que nous exposerons plus loin, nous est confirmée par le mari. Retard de règles de 6 semaines : la malade a absorbé en 3 jours 30 capsules d'apiol à 0 gr. 30, soit au total 9 gr. L'avortement s'est produit 4 jours après avec une hémorragie qui a nécessité l'entrée à l'hôpital.

L'évolution de cette hépato-néphrite fut rapidement progressive. Malgré toni-cardiaques, sérum glucosé intra-veineux à hautes doses, injection d'extraits hépatiques et surrénaux et une transfusion de sang, la malade ne sort pas de son état subcomateux. Elle tombe dans l'hypothermie : 36°3, les secousses musculaires se répètent fréquentes, les signes de Chvostek et de Weiss persistent tandis que les réflexes tendineux des membres inférieurs restent abolis. Pupilles en myosis. L'azotémie s'élève le 17 novembre à 7 gr. 80 par litre ; cependant, contrastant avec la gravité de cet état urémique, la diurèse reste normale, à 1.200 gr. par jour environ et l'albuminurie est indosable ; le cœur ne présente pas de bruit de galop, la respiration ne prend pas de rythme de Cheyne-Stockes.

La malade succombe dans le coma le 18 novembre.

Autopsie. — Pas de lésions pleuro-pulmonaires sauf un peu de congestion de la base droite. Pas de lésions du cœur ni de l'aorte.

Le péritoine est normal. L'estomac montre de légères ecchymoses dans la région du cardia. L'intestin et le pancréas sont normaux.

Le foie est gros, pesant 1.600 gr., de consistance normale, de teinte pâle et homogène sur la coupe ; la région vésiculaire contient une bile très foncée. La rate est petite, très ferme, pèse 90 gr.

Les reins sont un peu gros, pesant 180 gr., de teinte blanc ivoire ; ils se décortiquent facilement. Les surré-

nales sont altérées par la putréfaction. L'utérus contient dans son fond quelques débris de placenta adhérents ; aucune trace de traumatisme. Pas de lésions macroscopiques du cerveau, ni de la moelle. Le corps thyroïde et les parathyroïdes sont macroscopiquement sains. La moelle osseuse fémorale est très rouge.

Examens histologiques. — Pratiqués par MM. Huguenin et Toulon, ils ont été malheureusement gênés par l'altération cadavérique.

Le foie montre des clarifications et des atrophies cellulaires avec picnoses nucléaires, témoins d'une hépatite aiguë dégénérative ; quelques infiltrats lymphoïdes.

Les reins montrent des altérations cadavériques trop avancées pour qu'on puisse préciser les caractères de la néphrite aiguë qui les a indubitablement frappés.

La moelle osseuse est en activité érythro et granulopoïétique ; très rares mégacaryocytes.

Le corps thyroïde est dissocié par des travées scléreuses.

Une parathyroïde offre un aspect encore assez compact pour un adulte, avec des îlots de cellules éosinophiles très abondants et des cellules claires en quantité à peu près égale. L'autre est plus riche en cellules claires ; sans être nettement en état d'hyperplasie, elle correspond au type dit « compact de l'adulte ».

Hépto-néphrite grave après ingestion d'un abortif.

OBSERVATION X (par MM. Brulé et Lenègre).

Mme R..., âgée de 34 ans, a fait le 23 août 1930 un avortement de deux mois. Elle avoue que l'avortement a

été provoqué, sans manœuvres externes, mais ne connaît pas la nature de la drogue qu'on lui a fait ingérer.

L'avortement s'accompagna de fièvre à 39° pendant une journée. Le lendemain, la température était descendue à 38°, mais une jaunisse commençait. La fièvre disparut définitivement, tandis que l'ictère augmentait progressivement. La malade fut soignée chez elle pendant quinze jours ; elle déclare avoir eu alors mais très passagèrement des douleurs dans les jambes, des douleurs lombaires et quelques soubresauts musculaires. Le médecin traitant adresse la malade dans notre Service de l'Hôpital Tenon, le 7 septembre 1930.

Elle est, à son entrée, franchement ictérique, mais la rétention biliaire n'est cependant pas très intense ; les urines ne contiennent pas de bilirubine, mais beaucoup d'urobiline ; les selles ne sont qu'incomplètement décolorées. Il existe cependant un prurit intense qui a forcé la malade à se faire couper les ongles très ras pour ne pas s'écorcher. Le foie n'est pas hypertrophié.

Un érythème polymorphe, par places scarlatiniforme, par places papuleux, recouvre les bras, est plus discret aux jambes ; on trouve quelques rares éléments éruptifs sur l'abdomen.

Les urines sont rares, ne dépassent pas 500 gr. pendant les trois premiers jours de séjour à l'hôpital. La concentration uréique y est de 12 gr. par litre. Elles ne renferment que des traces d'albumine et jamais on n'y pourra déceler de cylindres. Cependant la symptomatologie est celle d'une azotémie : céphalée tenace, vomissements empêchant toute ingestion de liquide. Un dosage de l'urée sanguine, aussitôt pratiqué, montre le taux considérable de 5 gr. 5 ‰.

Nous notons une tendance aux hémorragies : deux épistaxis assez abondantes, un saignotement des lèvres et des gencives.

Il n'existe pas de fièvre, pas d'accélération du pouls.

La tension artérielle, qui était de 16-7 à l'entrée, va ensuite baisser à 9-6. Le cœur et les poumons sont normaux. On ne trouve ni symptômes méningés, ni signes de polynévrite. L'état général est profondément atteint et, bien que conservant toute sa lucidité, la malade est sans cesse somnolente.

Le diagnostic d'ictère grave est évident, mais nous cherchons en vain à en préciser la cause. Il n'existe aucun signe d'infection utérine. La fièvre pouvant être empêchée par la forte azotémie, nous pratiquons plusieurs hémocultures qui restent stériles. Le 17 septembre, le nombre des globules rouges n'est que de 2.100 000 ; celui des leucocytes est de 14.000, avec 94 % de polynucléaires.

Pour tenter de rétablir la sécrétion rénale, nous prescrivons la scille, mais surtout nous multiplions les injections intraveineuses de sérum glucosé hypertonique, les injections sous-cutanées de sérum glucosé isotonique et de sérum salé. Les urines deviennent progressivement plus abondantes ; elles atteignent 1 litre le 10 septembre, 1.500 gr. le 14, 2 lit. 250 le 17. Cependant les vomissements, la somnolence persistent ; l'urée sanguine monte à 6 gr. 60 ‰ le 16 septembre. Par contre, l'ictère diminue progressivement.

L'urée sanguine va, elle-même, diminuer : 5 gr. 05 le 21 septembre, 4 gr. 50 le 26, 2 gr. 60 le 2 octobre, 1 gr. 50 le 9, 0 gr. 85 le 18. A cette date, et pour la première fois, la fièvre apparaît ; pendant huit jours elle oscille entre 39°

et 40°; il s'agit simplement d'une petite poussée de pyélonéphrite, avec pyurie et colibacillurie. L'urée sanguine remonte à 1 gr. 05 le 25 octobre. Mais la fièvre disparaît et l'azotémie recommence à diminuer : 0 gr. 85 le 31 octobre, 0 gr. 62 le 6 novembre, 0 gr. 48 le 13, 0 gr. 30 le 20. A partir du 1^{er} octobre, la malade est extrêmement améliorée ; les urines dépassent régulièrement 2 litres en 24 heures ; l'ictère a disparu. Une desquamation apparaît le 10 octobre au point où siégeait l'érythème scarlatiniforme.

La malade quitte l'hôpital le 15 novembre en excellent état.

Elle est revue le 18 décembre 1930 ; les urines et l'urée sanguine sont normales. Mais il existe le soir de l'œdème des membres inférieurs et la malade se plaint de douleurs dans les jambes. Nous recherchons de nouveau attentivement les signes de polynévrite sans en déceler aucun.

OBSERVATION XI

(Duvour, Laudat, Pollet et Jean Bernard (1).

Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 15 mai 1933, n° 15, p. 608).

Mme X..., 34 ans, inquiète d'un retard de règles de quinze jours, absorbe, dans un but abortif, 10 cachets qu'on lui dit être de la quinine et 30 gr. d'une poudre blanche étiquetée sulfate de magnésie.

Les jours suivants, elle est un peu fatiguée, mais vaque sans difficulté aux soins de son ménage. Elle éprouve cependant quelques légères douleurs épigastriques et vomit une fois. Elle urine normalement ; les selles ne sont pas modifiées ; aucune stomatite n'est notée.

L'avortement ne se produisant pas, une manœuvre

1. Il n'est pas certain que l'abortif employé ait été de l'apiol.

abortive directe est pratiquée seize jours plus tard (1) à l'aide d'une canule demi-molle introduite dans l'utérus, sans injection d'aucun liquide. L'œuf est décollé ; mais il se produit une hémorragie utérine grave qui nécessite l'hospitalisation de Mme X... dans un service de chirurgie. Le dix-huitième jour, un curettage est pratiqué, à la suite duquel l'état local s'améliore rapidement. Mais les chirurgiens sont frappés par une certaine apathie de la malade, par les vomissements qu'elle présente et par l'existence d'un ictère, dont le début, difficile à préciser, semble avoir précédé d'un jour ou deux les manœuvres abortives intra-utérines. Un dosage d'urée est pratiqué : il indique que l'azotémie est de 3 gr. 92. C'est alors que la malade nous est confiée.

A ce moment, vingt-cinq jours après l'ingestion des poudres, les vomissements sont le symptôme clinique le plus frappant. Ils se produisent après chaque tentative d'alimentation, mais surviennent aussi spontanément. Ils sont alors aqueux, filants, sans odeur particulière. Les efforts qu'ils entraînent sont épuisants. Parfois, ceux-ci ne ramènent que quelques glaires insignifiantes. Jamais les vomissements n'ont contenu de sang. Leur poids, pendant les deux ou trois premiers jours, oscille autour de 250 à 350 gr. par vingt-quatre heures. En dehors des efforts de vomissements, il n'y a pas de douleurs gastriques. Il n'existe pas de diarrhée, mais, au contraire, de la constipation.

L'ictère est peu foncé, mais aurait déjà un peu pâli. Les conjonctives sont nettement jaunes. Les téguments sont

1. Pour des raisons de secret professionnel, nous ne donnons aucune date et, au cours de l'observation, nous compterons par jour à partir de l'ingestion des produits abortifs.

d'un gris jaunâtre où il est difficile de distinguer l'ictère du teint naturellement mat de la malade.

L'apathie est légère. En effet, si la malade est peu attentive à ce qui se passe autour d'elle, elle répond cependant bien aux questions qui lui sont posées et raconte avec précision les divers incidents que nous venons d'énumérer. Et, en définitive, on est plutôt frappé par le contraste qui existe entre la lucidité de la malade et le taux élevé de l'azotémie révélé par le laboratoire.

L'examen clinique complet n'apporte que peu de renseignements. La température est normale. Il n'y a encore aucun amaigrissement frappant. Pas de pâleur excessive. On remarque seulement un très léger œdème malléolaire qui disparaîtra deux jours plus tard pour ne plus revenir. Les muqueuses buccale, jugale, linguale ne sont nullement altérées. La gorge, les régions parotidiennes, sont normales. L'examen de l'abdomen ne révèle ni hépato-, ni splénomégalie. Les bruits du cœur sont normaux : il n'y a ni frottement péricardique, ni bruit de galop. Le poulx est bien frappé. La tension artérielle prise au tensiophone de Vaquez-Laubry est de 13 pour la maxima et de 8 pour la minima. Aucun trouble d'ordre neurologique. Pupilles normales.

En résumé, le tableau clinique se réduit à des vomissements, à un ictère léger et à une asthénie modérée, tandis que l'urée sanguine est montée, le vingt-septième jour, à 5 gr. 52. Les urines, dont le volume ne descend pas au-dessous de 500 cmc., contiennent 12 % d'urée. On n'y décèle pas de cylindres et l'albumine n'y existe que sous forme de traces.

Peu d'éléments nouveaux marquent *l'évolution* clinique. Une éruption à caractère surtout urticarien, survenant

le trentième jour, mérite seule une mention. Elle est formée de larges éléments ortiés, très prurigineux, occupant la face externe des jambes, les régions fessières, la face dorsale des avant bras. Une ponction lombaire faite le trente et unième jour, est immédiatement suivie de la sédation du prurit. Les jours suivants, l'éruption pâlit, puis disparaît.

Les vomissements ont cessé dès le vingt-huitième jour. L'asthénie a également cédé. En sorte que dès le trente-troisième jour, la malade est alerte, parle avec vivacité et réclame à manger.

L'évolution de l'azotémie, de la diurèse, de la concentration de l'urée urinaire et enfin du poids, mérite de retenir l'attention.

Dans une première période, du vingt-cinquième au trentième jour :

1^o L'azotémie monte de 3 gr. 92 (vingt-cinquième jour) à 6 gr. 10 (trentième jour);

2^o La diurèse se maintient remarquablement abondante : 1.000 cmc. le vingt-neuvième jour et 1.500 cmc. le trentième jour ;

3^o Le coefficient d'urée urinaire est bon : 14 gr. par litre le trentième jour ;

4^o L'amaigrissement est considérable : 66 kgr. le vingt-septième jour contre seulement 58 kgr. le trente-troisième jour.

Dans une deuxième période, du trentième au quarantième jour :

1^o L'azotémie décroît de 6 gr. 10 à 1 gr. 45 ;

2^o La diurèse est normale, oscillant autour de 1.500 cmc. ;

3^o Le coefficient d'urée urinaire ne varie que peu et reste aux environs de 16 gr. par litre ;

4^o Le poids augmente : 58 kgr. le trente-troisième jour, contre 61 kgr. le trente neuvième jour.

Dans une troisième période, du quarantième au cinquante-deuxième jour :

1^o L'azotémie continue à baisser lentement de 1 gr. 05 à 0 gr. 20 ;

2^o La diurèse ne se modifie pas ;

3^o Le taux de l'urée urinaire baisse parallèlement à celui de l'urée sanguine, en sorte qu'ayant été de 16 gr. le quarantième jour il n'est plus que de 2 gr. 35 le cinquante-deuxième jour.

Pendant toute cette évolution, la *thérapeutique* a été réduite au minimum : sérum salé isotonique en injections sous-cutanées les trois premiers jours (vingt-cinq à vingt-septième jour) à la dose de 500, puis de 1.000 cmc. par jour ; puis sérum glucosé isotonique intramusculaire ou intrarectal, jusqu'au quarantième jour.

Comme *alimentation*, seuls ont été permis les aliments pauvres en azote ; diète hydrique les premiers jours ; puis bouillon de légumes et fruits. Les quarante-deuxième, quarante-troisième et quarante-quatrième jours, il fut donné 100 gr. de viande ; puis fut repris le régime lacto-végétarien jusqu'au soixante et unième jour, à partir duquel il fut autorisé 200 gr. de viande par jour.

Lorsque la malade part en convalescence le soixante et onzième jour, l'état général est excellent et il ne subsiste plus aucune séquelle ni clinique, ni humorale de **maladie**. Seule, cependant, la constante d'Ambard est restée élevée à 0,11 ; mais, un mois plus tard, elle ne sera plus qu'à 0,065.

Les tableaux joints à cette observation donnent les résultats des divers examens pratiqués. Signalons :

Jours après l'absorption du toxique	Poids en kilogrammes	Urines						Sang			
		Volume en centimètres cubes	Urée en grammes par litre	Urée en grammes par 24 heures	Chlorures en grammes	Albumine en grammes	Cylindres	Urée en grammes	$\frac{\text{Cl. globulaire}}{\text{Cl. plasmatique}}$	Réserve alcaline en volumes	Sucre en grammes
25								3,92			
27	66	500	12	6	1,75	Traces	Néant	5,52	$\frac{2,02}{3,20} = 0,61$	20,8	
28	64	750	13,65	10				4,90			
29		1.000	14,50	14,50				5,60			
30	63,500	1.500	14,50	22		Traces	Néant	6,10			
31		750	11,50	9				4,80			1,45
32		1.500	14,60	22,50	1,98	0,20	Néant	4,80	$\frac{2,09}{3,65} = 0,57$	27,9	
33	58	1.000	15,25	15,25				4, 0			
34		1.500	16,50	25,50				3,05			
35	60	1.700	15,75	25,50		Néant		2,75			
36		1.700	14,50	25		Néant		2,30			
37	61,500	1.600	16,10	26				1,75			
38		1.500	15	22,50				1,45			
39	61	1.500	16	24	4,09	0,12	Néant	1,05	$\frac{2,02}{3,82} = 0,53$	47,1	
40		1.500	16	24				0,83			

Vomissements		Liquide céphalo- rachidien en grammes	Alimentation	Traitement	Incidents cliniques
Urée	Chlorures				
2 gr. 55 par litre 350 cent.	4 gr. 40 par litre cubes		Diète hydrique, à peine 1 litre.	500 cm ³ de sé- rum physiolo- gique sous-cu- tané.	Vomissements.
			Diète hydrique, à peine 1 litre.	1.000 cm ³ de sé- rum physiolo- gique sous-cu- tané.	Vomissements.
			1 litre de citron- nade, 1/2 litre de bouillon de légumes non salé.	<i>Id.</i>	Arrêt des vomis- sements.
			1 lit. de bouillon de légumes, 1/2 litre orangeade, 1 biscuit, 1 brio- che.	Néant.	Eruption.
		Urée : 4,25 Chlore : 4,82	1 lit. de bouillon de légumes peu salé, 1/2 litre orangeade, 1 potage.	500 cm ³ de sé- rum glucosé isotonique in- tra-musculaire.	Persistance de l'éruption.
			Potage, purée, compote, ba- nane, 2 pom- mes cuites, café	1.000 cm ³ de sé- rum glucosé iso- tonique rectal.	Diminution de l'éruption. Disparition du prurit après la ponct. lombaire
			<i>Id.</i>	<i>Id.</i>	
			<i>Id.</i>	<i>Id.</i>	
			<i>Id.</i>	<i>Id.</i>	
			<i>Id.</i>	<i>Id.</i>	
			<i>Id.</i>	500 cm ³ de sé- rum glucosé isotonique rec- tal.	
			<i>Id.</i>	<i>Id.</i>	
			<i>Id.</i>	<i>Id.</i>	
			<i>Id.</i>	<i>Id.</i>	

Jours après l'absorption du toxique	Poids en kilogrammes	Urines						Sang			
		Volume en centimètres cubes	Urée en grammes par litre	Urée en grammes par 24 heures	Chlorures en grammes	Albumine en grammes	Cylindres	Urée en grammes	Cl. globulaire Cl. plasmatique	Réserve alcaline en volumes	Sucre en grammes
41	61	1.500	10,50	15,75				0,62			
42		1.500	9,50	14,25				0,55			
43	62	1.500	9	13,50				0,46			
44		1.600	7,50	11,75				0,35			
45	62,250	2.000	5	10				0,40			
46		1.600	5,25	8,50				0,30			
47	62,500	1.500	4,25	6,35				0,25			
49	62,500	1.500	3	4,50				0,25			
51	62,500	1.300	2,35	3,40				0,20			
53	62	1.300	3	4				0,25			
55		1.200	2,80	3,34				0,20			
57		1.250	2,80	3,40				0,25			
59		1.250	3	3,75				0,20			
61		1.000	3,50	3,50				0,15			
63		1.350	4,75	6				0,25			
65		1.500									
67		1.200									
69		1.400	3,70	5,20	3,97	0,05	Néant	0,34	Cl. plasm., 3,97	55,6	

1° L'abaissement considérable de la réserve alcaline (20 V. 8) à la période de grande azotémie et son relèvement parallèle à la chute de l'hyperazotémie ;

2° Les modifications du métabolisme du chlore, sur lesquelles nous reviendrons ;

3° Le taux très bas de la chlorurie ;

4° La présence, dans le liquide céphalo-rachidien, d'une quantité d'urée à peu près égale à celle contenue dans le sang, ce qui est conforme à l'une des lois de Widal ;

5° La richesse assez grande des vomissements en urée (2 gr. 55) et en chlorures (4 gr. 40).

Vomissements		Liquide céphalo- rachidien en grammes	Alimentation	Traitement	Incidents cliniques
Urée	Chlorures				
			<i>Id.</i>	Aucune thérap.	
			100 gr. de viande	<i>Id.</i>	
			100 gr. de viande	<i>Id.</i>	
			100 gr. de viande	<i>Id.</i>	Petite pouss. fé-
			Rég. lacto-végé-	<i>Id.</i>	brile.
			tarien.		<i>Id.</i>
			<i>Id.</i>	<i>Id.</i>	
			<i>Id.</i>	<i>Id.</i>	
			<i>Id.</i>	<i>Id.</i>	
			<i>Id.</i>	<i>Id.</i>	
			<i>Id.</i>	<i>Id.</i>	
			<i>Id.</i>	<i>Id.</i>	
			<i>Id.</i>	<i>Id.</i>	
			200 gr. de vian-	<i>Id.</i>	
			de par jour.		
			<i>Id.</i>	<i>Id.</i>	
			<i>Id.</i>	<i>Id.</i>	
			<i>Id.</i>	<i>Id.</i>	
			<i>Id.</i>	<i>Id.</i>	

Le *tableau du sang* fut le suivant, en période aiguë :

Globules rouges..... 3.400.000
 — blancs..... 20.000
 Plaquettes..... 300.000
 Hémoglobine : 80 p. 100.

La *formule leucocytaire* était alors la suivante :

Polynucléaires neutrophiles..... 43
 — basophiles 1
 — éosinophiles 1
 Grands mononucléaires 5
 Moyens — 38
 Lymphocytes 12

Résistance globulaire diminuée.

Bilirubinémie : 1/32.000 (Fouchet) le trente-deuxième jour, 1/32.000 le trente-neuvième jour.

OBSERVATION XII

(H. Roger, de Marseille. *Rev. neurologique*, 2 juin 1932, p. 1427, *Bull. A. de Méd.*, 31 mai 1932, p. 749).

Mme Marl... Marie, âgée de 20 ans, demeurant à Aix, nous est adressée le 20 août 1931 par son médecin traitant, le Dr Dournier, pour des troubles parétiques des 4 extrémités apparus une vingtaine de jours auparavant.

La parésie s'est installée assez rapidement aux deux pieds, rendant impossibles les mouvements des orteils et du pied, gênant considérablement la marche. Elle s'est accompagnée de légères douleurs du pied et du mollet, douleurs spontanées et surtout à la pression. Cette parésie est depuis quelques jours en voie de rétrocession.

Quelques jours après le début, la malade a éprouvé quelques difficultés à se servir de ses mains, surtout de la droite : cette gêne est restée stationnaire depuis lors et ne s'est accompagnée d'aucune douleur.

La malade n'accuse aucun autre symptôme, en particulier aucun trouble sphinctérien.

A l'examen nous constatons : aux membres inférieurs, un léger steppage, une paralysie complète des orteils et du pied, quoique le pied n'ait pas l'attitude tombante, un peu de difficulté à se soulever d'un fauteuil un peu bas, sans cependant de troubles parétiques nets de la racine du membre, une abolition complète des réflexes achilléens, des réflexes musculaires pédiens et inter-

osseux, avec conservation des réflexes rotuliens, une légère douleur à la pression de la plante du pied et du mollet, sans signe de Lasègue et sans troubles objectifs de la sensibilité superficielle. Aux membres supérieurs, une diminution de force du pouce et des trois premiers doigts, surtout pour l'opposition, une douleur au pincement du premier espace interosseux, avec conservation de la force musculaire des autres segments avec sensibilité superficielle normale, des réflexes tendineux conservés.

En présence d'une pareille parésie des quatre extrémités avec abolition des réflexes achilléens, le diagnostic de polynévrite s'impose. Mais la recherche soigneuse des causes habituelles de polynévrite est négative.

Nous ne trouvons aucun signe d'infection récente ni ancienne, en particulier aucune diphtérie. La malade n'a jamais eu de nasonnement, ni aucun trouble de la déglutition des liquides. Son voile du palais et son pharynx sont très contractiles. Les pupilles, égales et régulières, réagissent fort bien à la lumière et à l'accommodation.

La syphilis acquise ou héréditaire n'est pas en cause ; mari non spécifique, ayant eu d'un premier mariage une fille en bonne santé (première femme morte de bacille de Koch il y a trois ans). Bordet-Wassermann négatif. Père, mère et un frère en bonne santé. L'examen des divers appareils montre des organes normaux.

Urines : ni sucre, ni albumine.

Tension artérielle : 14-8.

Bon état général.

Nous ne trouvons aucun antécédent toxique éthylique ni professionnel (la femme et le mari italiens fabriquent et vendent des statuettes en plâtre).

Recherchant avec opiniâtreté du côté d'une intoxication médicamenteuse et demandant si la malade n'a jamais pris ces derniers temps aucun remède, elle se souvient avoir absorbé environ une dizaine de jours avant le début des troubles parétiques 6 capsules d'apiol par jour pendant 10 jours consécutifs. Fait le plus curieux, aux dires du mari et de la femme qui paraissent de bonne foi, cette médication aurait été conseillée par une sage-femme consultée parce que le jeune ménage n'avait pas encore depuis un an de mariage l'enfant désiré ardemment et parce que les règles, légèrement douloureuses, étaient plutôt en avance qu'en retard.

Quoique ne connaissant à ce moment aucune observation analogue, nous avons porté le diagnostic de polynévrite apiolique et conseillé un traitement par la strychnine et les bains galvaniques.

Nous n'avons plus eu malheureusement l'occasion de revoir cette malade et nos recherches pour la retrouver sont restées infructueuses.

Sur un cas de polynévrite apiolique.

OBSERVATION XIII

(Girard et Gamaleia, Société Médicale de Nancy, séance du 24 mai 1933, in *Revue Médicale de l'Est*, 15 juin 1933).

L'observation que nous présentons est celle d'une femme de 34 ans, qui, le 1^{er} mai dernier, fait appeler l'un de nous pour une angine, à forme ulcéro-membraneuse. Les ulcérations, très petites, garnissaient tout le

pharynx, le voile et la lnette, et respectaient le larynx.

La dysphagie est absolue. Malgré l'intensité des signes locaux et fonctionnels, l'apyrexie est complète. Un examen bactériologique (Dr Colson) a montré la présence exclusive de streptocoque.

Au début de cette angine se déclare brusquement des phénomènes douloureux, et nous sommes appelés le 4 mai devant le tableau clinique suivant :

Subjectivement cette femme se plaint de douleurs au niveau des membres, continues, intenses, coupées d'élançements aigus, empêchant tout mouvement et ayant entraîné une insomnie complète la nuit précédente. Elles sont à la fois profondes, comparées à une brûlure interne de l'avant-bras et du mollet, et superficielles, sous forme de prurit léger, prédominant à la plante des pieds et dans les espaces interdigitaux des mains. Les racines des membres sont indolores. Il existe en outre une dysphagie, qui n'est manifestement pas en rapport avec l'élément inflammatoire qui est nettement en voie de régression.

Objectivement, la pression des masses musculaires de la jambe et de l'avant-bras est extrêmement douloureuse, de même que celle du cubital, du radial et du sciatique poplité externe. Il y a une forte hyperesthésie cutanée au tact et à la piqure. Les sensibilités profondes sont intactes. On met en évidence une petite zone d'anesthésie superficielle bilatérale, au niveau du tiers inférieur et postérieur des deux avant-bras.

La motilité est peu touchée. Tous les mouvements des bras et de la main sont possibles, sauf la supination qui est légèrement limitée. La préhension d'une épingle, l'opposition des doigts s'effectuent de façon correcte. La force musculaire est conservée. Il existe cependant une légère

parésie du groupe péronier latéral. Le pied est tombant et en légère rotation interne. La marche se fait en steppant et d'une façon légèrement ataxique.

Les réflexes achilléens et rotuliens sont très vifs : les réflexes stylo-radiaux, cubito-pronateurs et bicipitaux sont nettement exagérés.

Les réflexes sympathiques sont exagérés. L'effleurage du dos de la main entraîne une érection rapide et intense des deux mamelons.

Le réflexe cutané plantaire se fait en flexion des deux côtés, les réflexes abdominaux sont abolis. Il n'y a aucun trouble sphinctérien. L'apyrexie est complète, le pouls est à 120 pulsations par minute. L'examen clinique des autres appareils ne montre rien d'anormal. Il n'y a ni glycosurie, ni albuminurie.

L'examen électrique, fait quelques jours après, a montré (D^r Grégoire) :

1^o *Courant faradique* : conservation de l'excitabilité faradique des groupes musculaires des racines des membres, mais les secousses musculaires se ralentissent au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la racine du membre.

2^o *Courant galvanique* : secousse ralentie sans réaction longitudinale (augmentation de la réaction musculaire lorsque par une même intensité on éloigne l'électrode excitatrice du point moteur).

La formule polaire est inversée :

$$\text{PFS} < \text{NFS}$$

pour les petits muscles des extrémités, normale et égalée pour les muscles de la racine des membres.

En résumé : Pas de R. D. totale ? Présence de R. D. partielle pour les muscles des extrémités.

En résumé, cinq jours après l'apparition d'une angine à fausses membranes, s'installe rapidement un syndrome polynévritique à forme surtout sensitive, prédominant aux extrémités.

Le premier diagnostic venant à l'esprit était celui de polynévrite diphtérique, mais il était à écarter rapidement : apparition trop rapide, trop proche de l'angine, absence de tout phénomène oculaire, conservation de la motilité et du réflexe du voile et enfin absence de bacilles de Loeffler dans l'exsudat pharyngien. Le tableau clinique, la localisation des troubles aux extrémités, l'intensité des troubles sensitifs, l'apyrexie faisaient penser, malgré l'angine, à des phénomènes d'intoxication. En poussant l'interrogatoire, on élimine l'éthylisme, la boisson habituelle étant l'eau, et on peut reconstituer les antécédents suivants :

En 1929, cette jeune femme subissait l'ablation de la trompe et de l'ovaire droit. Depuis, elle menait à bien deux grossesses. Mais ses règles étaient difficiles, douloureuses et à chaque période menstruelle, elle prenait des emménagogues divers, et à ce moment souffrait de pituites matinales et de cauchemars zoopsiques avec asthénie extrême. Un mois avant l'angine elle avait eu un retard de règles de 15 jours. Les règles attendues le 1^{er} avril étaient venues le 15 avril, et on arrivait à préciser que les phénomènes nerveux étaient antérieurs à l'angine. Celle ci avait débuté le 1^{er} mai. Le 29 avril, la malade avait souffert d'un prurit de la plante des pieds et le 30 avril au soir, survenaient des crampes violentes des

deux mollets. Durant les deux nuits correspondantes existaient des cauchemars zoopsiques.

Nous avons été amenés, vu l'absence de toute origine apparente, le retard des règles, la notion que depuis deux ans l'usage d'emménagogues avait amené des troubles nerveux, à soupçonner une intoxication par l'apiol. Mais nous n'avons pu ce soir-là en obtenir l'aveu. Le lendemain, en tête-à-tête avec la malade, elle nous révéla avoir absorbé 20 capsules d'apiol jaune à 0,10 en 48 heures et 9 capsules d'apiol vert à 0,20 le lendemain, ayant alors obtenu le retour des règles, pour une dose de 3,80 d'apiol. C'est deux semaines après cette ingestion que survenait la polynévrite.

L'évolution en a été très favorable. Un traitement à base de salicylate de soude et de gardénal, avec régime lactovégétarien strict, a amené une régression rapide des troubles. Le 16 mai, une période menstruelle a produit une recrudescence des douleurs, qui, parties de la colonne vertébrale, s'irradiaient vers les épaules et les biceps, ceux-ci étant très douloureux à la palpation.

Mais ces phénomènes ne durèrent pas, et le 22 mai, la guérison semblait complète, sauf une sensation permanente de courbature et une extrême fatigabilité.

Intoxication par l'apiol pur,
à forme comateuse, hypertonique et amnésique.
Etude clinique et expérimentale.

OBSERVATION XIV

(MM. Ch. FLANDIN, S. NACHT et Jean BERNARD.)

Mme X..., 30 ans, enceinte de trois mois, absorbe le 13 février 1932, entre 10 heures et 13 heures, 40 capsules

contenant chacune 20 cgr. d'apiol liquide, c'est-à-dire 8 gr. d'apiol. A peine l'ingestion du toxique est-elle terminée, que la malade se sent vertigineuse, incertaine. Pendant tout l'après-midi, elle se sent « comme ivre » ; cet état ébrieux n'est cependant pas assez prononcé pour l'empêcher de vaquer à ses occupations. Elle dîne à 19 h. 30 ; le malaise semble s'être atténué. Brusquement à 21 heures elle s'écroule dans le coma.

Elle est amenée à 23 heures à l'Hôpital Bichat. M. Dany, interne de garde, constate un coma complet ; la conscience, la sensibilité sont absolues, les réflexes tendineux et cutanés sont conservés. Il n'y a pas de paralysie. La température est à 38°5 ; le pouls à 100, bien frappé ; la tension artérielle à 12.7. La respiration est normale. Les urines contiennent une petite quantité d'albumine. Peu après l'admission, surviennent des crises convulsives assez particulières. Les convulsions toniques, puis cloniques, débutent à la face où elles sont bilatérales, s'étendent aux deux bras, puis au membre inférieur droit, laissant absolument immobile le membre inférieur gauche. Les mains, pendant la période clonique, ont une attitude spéciale, en pronation forcée, le pouce est pincé entre le médius et l'annulaire fortement fléchis ; ces crises, dont la prédominance faciale est nette, se répètent à plusieurs reprises pendant les deux premières heures, puis cessent. L'examen neurologique ne révèle alors aucun symptôme nouveau. La résolution musculaire est devenue complète.

Le 14 février au matin, l'état ne s'est guère modifié. La température est à 39°2 ; le coma est toujours profond. Il n'y a toujours pas de signes de localisation, pas de troubles des réflexes, pas de contracture. On note un ictère des téguments et des muqueuses, discret mais net.

Les urines, peu abondantes et foncées, contiennent sels et pigments biliaires. On y décèle en outre de l'albumine (0 gr. 20).

La ponction lombaire retire un liquide céphalo-rachidien clair contenant :

Albumine : 0 gr. 25 p. 1.000.

Un élément par millimètre cube à la cellule de Nageotte.

L'urée sanguine est à 0 gr. 25 par litre.

Le 15 février, le coma s'est partiellement dissipé. Il a fait place à une agitation considérable. La malade se dresse sur son lit, puis se roule à terre, crie. On est contraint de la transférer au pavillon d'agités. Cet état se prolonge pendant plusieurs heures, puis s'atténue.

Le symptôme dominant est alors une confusion mentale, une désorientation complète. Parfaitement éveillée, parlant aisément, Mme X... ignore son adresse ; ne sait où elle est, puis croit être à l'hôpital depuis un mois. Elle se plaint de douleurs vives des épaules et des jambes. Les réflexes tendineux, cutanés et pupillaires sont normaux. Il n'y a pas de paralysie, pas de contracture.

L'ictère est net, tant aux conjonctives que sur la peau ; les urines contiennent des pigments biliaires ; on n'y décèle ni sels biliaires, ni albumine.

La température est à 37°5, le pouls à 75 ; la tension artérielle à 11-7.

Le toucher vaginal vérifie l'existence d'une grossesse au troisième mois ; le col est mou, non ouvert.

On ignore alors la nature du toxique ingéré ; le diagnostic est hésitant ; on songe un moment à un empoisonnement barbiturique qui expliquerait le coma, l'agitation et l'obnubilation consécutives, la fièvre éphémère,

mais la recherche des dérivés barbituriques dans les urines est négative. Au surplus, on apprend, peu après, l'absorption de l'apiol et, bien que les troubles constatés diffèrent notablement de ceux habituellement décrits dans l'intoxication apiolique, on se résout à ce diagnostic.

Le 16 février, soit au troisième jour de l'intoxication, apparaît un symptôme nouveau : la contracture. Elle prédomine aux membres supérieurs que l'on trouve raidis en demi-flexion. Les muscles sont tendus, durs, saillants sous la peau. Toute tentative d'extension du coude se heurte à une résistance qui finit par se laisser vaincre régulièrement et sans à-coups. Les muscles de l'épaule, de la main sont moins rigides, mais l'extension des doigts est cependant difficile. La raideur des membres inférieurs est manifeste ; l'attitude de la malade marchant rappelle la classique démarche de gallinacé.

La face apparaît normale ; il n'y a pas de trismus, on met en évidence un signe de Chvostek bilatéral. Il n'y a pas de raideur de la nuque, pas de raideur du tronc, pas de signe de Kernig.

Les réflexes tendineux sont normaux. Il n'y a pas de signe de Babinski, pas de réflexes de postures, on ne décèle pas de paralysie, pas de signes cérébelleux, pas de troubles objectifs de la sensibilité superficielle ou profonde, si l'on excepte une certaine douleur à la pression des masses musculaires du mollet.

Les troubles psychiques restent très marqués. La malade est tout à fait confuse, incohérente dans ses réponses, incapable d'expliquer le début des accidents, calme cependant sans être hébétée.

Aux raideurs, à la confusion qui dominent le tableau

clinique se bornent les troubles constatés. La température a baissé, l'ictère a presque entièrement disparu.

Le cœur, les poumons, le foie, la rate semblent normaux à l'examen.

La diurèse est satisfaisante (1 litre).

L'examen chimique des urines ne montre ni albumine, ni éléments biliaires. On trouve :

23 gr. 15 d'urée par litre ;

8 gr. 15 de NaCl par litre.

Les divers examens hématologiques pratiqués montrent :

Cytologie :

Globules rouges.....	4.545.000
— blancs.....	9.000
Hémoglobine.....	85 %
Polynucléaires neutrophiles.....	73
Polynucléaires éosinophiles.....	0
Lymphocytes.....	6
Moyens mononucléaires.....	14
Grands mononucléaires.....	7

Chimie :

Urée.....	0 gr. 30
Chlore globulaire }.....	2 gr. 02
Chlore plasmatique }.....	3 gr. 05
Calcium.....	0 gr. 098
Réserve alcaline.....	48 volumes

Le 17 février, la malade se plaint de troubles de la vue. Elle ne peut lire ; tous les objets lui apparaissent brouillés. Cette amblyopie serait survenue brusquement la veille. L'examen ophtalmoscopique montre un spasme bilatéral de l'artère centrale de la rétine, sans décoloration des papilles.

Les jours suivants, alors qu'on pensait voir la confusion et la raideur s'atténuer, elles se montrent au contraire remarquablement persistantes.

L'état de la malade paraît satisfaisant. Elle reste apyrétique, ne présente aucun trouble viscéral (on décèle cependant des traces d'albumine dans les urines le 23). Mais la contracture persiste intense aux membres supérieurs ; les avant-bras restent fixés en demi-flexion et la malade ne peut s'alimenter seule. Les membres inférieurs se sont assouplis ; la marche est plus aisée ; elle est toutefois assez particulière, les avant-bras fléchis à 90° sur le bras et les coudes restant fixés au tronc. Le signe de Chvostek a disparu dès le 18, mais les réflexes du membre supérieur sont nettement exagérés ; le réflexe stylo-radial en particulier. Aux membres inférieurs, les réflexes sont normaux. Il n'y a pas de signe de Babinski.

L'examen électrique pratiqué le 18 sur les divers muscles des membres et de la face ne révèle aucune modification qualitative ni quantitative des réactions classiques.

Les troubles oculaires ne s'amendent que lentement, et surtout les troubles psychiques persistent intenses ; le phénomène dominant est une amnésie de fixation portant surtout sur les faits récents ; la malade se souvient de son âge, de celui des divers membres de sa famille ; elle ne se rappelle ni son adresse, ni les circonstances de son intoxication ; d'une heure à l'autre, elle oublie les précisions chronologiques qu'on vient de lui fournir et, inconsciente, affirme cependant qu'elle va les préciser.

Ajoutons que de nouveaux dosages faits le 20 février ont montré :

Urée sanguine.....	0 gr. 25
Réserve alcaline.....	60 volumes
Chlore globulaire	} .. $\frac{2 \text{ gr. } 01}{3 \text{ gr. } 60} = 0 \text{ gr. } 55$
Chlore plasmatique	

A partir du 1^{er} mars environ, s'ouvre une nouvelle période caractérisée par l'amélioration des troubles moteurs et la persistance de l'amnésie.

Les troubles de la vue s'amendent rapidement. Un examen ophtalmoscopique montre la disparition du spasme bilatéral de l'artère centrale.

Aux membres, on ne rencontre plus cette résistance à la flexion, cette raideur antérieurement notées et les mouvements courants des membres supérieurs redeviennent aisés. Mais la démarche est toujours particulière ; alors que le bras gauche maintenant oscille normalement, ou presque, le long du tronc, le bras droit reste fléchi à angle droit, immobile, collé au corps, et lorsque la malade se lève ou se couche, on est frappé de la maladresse, de l'inhabileté avec laquelle elle se meut. Cependant, l'examen objectif ne met en évidence aucun trouble moteur, on ne note aucun signe de la série cérébelleuse, ni ataxie, ni asynergie, ni adiadococinésie ; les réflexes cutanés sont normaux, les réflexes tendineux restent un peu vifs ; il n'y a pas de réflexes de posture.

L'amnésie persiste, à peine atténuée. Les calculs les plus simples sont impossibles ; la malade se souvient d'une phrase qu'elle a lue, dans l'instant qui suit ; une demi-heure après, elle a tout oublié ; elle ne se souvient pas du visage d'un médecin nouveau, venu l'examiner la veille. Cette amnésie est alors rigoureusement le seul trouble psychique ; il n'y a plus de confusion mentale, pas d'affabulation.

Cet état persiste jusqu'au 15 mars. On note alors une amélioration remarquablement soudaine des troubles de la mémoire. Le souvenir très précis d'événements anciens revient. Les faits récents sont aisément fixés et remémorés.

Les troubles moteurs et oculaires continuent parallèlement à s'atténuer.

Le 20 mars, toute trace de l'intoxication avait à peu près disparu. Brusquement, la grossesse, qui jusque là s'était normalement poursuivie, est interrompue, un avortement se produit. Nous avons pu apprendre que les suites avaient été simples et que l'état de santé de Mme X... est actuellement excellent.

Conclusions.

1° L'apiol cristallisé (éther méthylénique et diméthylrique de l'allylapional) n'existe pas actuellement dans le commerce.

Les produits commerciaux vendus sous le nom d'apiol contiennent, en proportion variable, à côté de l'apiol proprement dit, de la myristicine (corps voisin de l'apiol dont il ne diffère que par un groupement (OCH^3), un terpène $\text{C}^{10}\text{H}^{16}$, une huile fixe, une matière grasse assez complexe, « le beurre de persil », contenant elle-même un glucoside, l'apiose.

En outre, depuis quelques années, certains fabricants étrangers ont, pour des raisons mal définies, introduit dans leurs préparations d'apiol le phosphate de tri-crésyl (ortho). Cette *falsification*, aussi grossière que dangereuse, a eu de fâcheuses conséquences.

2° Les intoxications causées par ces préparations commerciales impures ou falsifiées se manifestent par trois ordres de symptômes qui peuvent s'associer ou s'observer isolément :

- a) *des troubles psychiques et des contractures*, qui sont imputables à l'apiol lui-même. Celui-ci est un poison du système nerveux central ; mais sa toxicité est relativement faible et n'appar-

raît, sauf peut-être intolérance particulière, qu'à des doses très supérieures aux doses maxima conseillées en thérapeutique ;

- b) *des polynévrites*, qui sont incontestablement dues au phosphate de tri-crésyl, corps dont la toxicité est attribuable au crésyl ;
- c) *des manifestations hépato-rénales*, qui semblent relever surtout de l'apiol lui-même. Il est cependant possible qu'il faille également faire jouer un rôle dans leur production à la présence de phosphore dans les apiols imparfaitement purifiés, ce qui expliquerait tout à la fois leur apparition après ingestion d'apiols impurs et l'accroissement de leur fréquence et de leur gravité depuis la falsification constituée par l'adjonction à l'apiol de phosphate de tri-crésyl.

3° Les intoxications apioliques, souvent graves, parfois mortelles, relevant en général de l'emploi de ce produit comme abortif, il conviendrait que soient prises de sévères mesures en vue du contrôle de la pureté du produit et de la restriction de sa vente commerciale au public.

Vu : le Président de la thèse,
L. TANON.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

Pour le Recteur,
l'Inspecteur de l'Académie :

G. GODART.

BIBLIOGRAPHIE

- Aprille (F. d').* — Aspect clinique et expérimental de la toxicité de l'apiol dans l'avortement criminel (An. di. obst. 31 octobre 1928, p. 1204-1227).
- Arnaud.* — Thérap. pharmac. et mat. méd. Masson, édit., 1930.
- Braak (G. Ter).* — Neder. Tijd. Genesk. in M. M. W., 1931, n° 37.
- Braak (G. Ter.) et Carillo (R.).* — D. Zeit. Nervenhlk, 1932, Bd. 125, p. 86.
- Brénot.* — Intoxication par l'apiol. Bourgogne médicale, XXI, 15 juillet 1913 (Anal. in Presse médicale, 24 septembre 1913, p. 783).
- Brissemoret.* — Hématuries provoquées par l'apiïne. Soc. thérap., 27 juin 1906 (Anal. in Presse Médicale, 30 juin 1906, p. 417).
- Brulé et Lenègre.* — Hépatonéphrite grave après ingestion d'un abortif (Soc. Méd. Hôp. de Paris, 6 juin 1932, n° 79, p. 860).
- Candela et Savignoni.* — Ron. d'obst. et gynéc., 31 mai 1931, p. 304-316.
- Chevatier.* — A propos de l'apiol (Soc. thérap., 23 juin 1909, in Bull. gén. thérap., CLVIII, p. 101; et Presse médicale, 30 juin 1909, p. 471).
- Dorvault.* — Répertoire général de pharmacie pratique, 16^e édition, p. 402.
- Duvoir, Laudat, Pollet et Bernard (Jean).* — Hépatonéphrite après ingestion d'un abortif (Soc. méd. Hôpit. de Paris, 15 mai 1933, n° 15, p. 607).

- Flandin (Ch.), Nacht (S.) et Bernard (Jean).* — Soc. méd. Hôp. de Paris, n° 21, 25 juin 1934, p. 967.
- Gildmeister et Hoffmann.* — Les huiles essentielles, p. 666.
- Girard et Gamaléia.* — Soc. Méd. de Nancy (*in Revue Méd. de l'Est*, 15 juin 1933).
- Globey.* — Art. Apiol (*in Dictionnaire Dechambre*, V, 673).
- Guttmann.* — Medic. Klinik, n° 21, 1932.
- Itallie (Van).* — Paralyse causée par l'éther triorthocrésylphosphorique (*Bull. Ac. de Méd.*, 23 février 1932).
- Itallie (Van)* et collab. — Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., 1932, t. CLXI.
- Jagdhof (H.).* — D. med. Woch., 15 avril 1932, n° 16.
- Joachimoglu.* — D. med. Woch., 1926, n° 49.
- Juhasg-Shaffer.* — Névrite rétrobulbaire par intoxication par l'apiol (*Klin. Woch.*, 16 mars 1932).
- Jürs.* — Schimmels Berichte, 1904, p. 159.
- Kobert.* — Lehrbuch der Intoxicationen, 1906, p. 527.
- Lewin.* — Traité de toxicologie.
- Lorot.* — Thèse Paris, 1899.
- Laederich-Mamou et Aranger (Mme).* — Intoxication mortelle par l'apiol. (Soc. méd. des Hôp., t. XLVIII, 1933, p. 746).
- Louden (Van).* — Intoxication par l'apiol. Poliomyélite subaiguë (*Geneesk. Gids*, 29 mai 1931, p. 501).
- Lutz et Oudin.* — Bull. soc. pharm., XVI, p. 73.
- Manquat.* — Traité de thérapeutique.
- Maun.* — 3 cas d'intoxication par l'apiol (*Deut. med. Woch.*, 27 mai 1932, p. 855).
- Mededeelingen.* — Van het Rijks-Institut voor Pharmaco-therapeutisch Ondertock, n° 20, 90, 1925.
- Misgeld.* — Sur les névrites par l'apiol (*Deut. med. Woch.*, 2 déc. 1932, p. 1925).
- Mourguès.* — Thèse Paris, 1891.

- Netter.* — Dangers des apiols falsifiés (Bull. Ac. de Méd., 7 juin 1932).
- Pâtin, Bissessor et Chevalier.* — Soc. therap., 22 décembre 1909 (in Bull. gen. therap., 1910, p. 52).
- Payen.* — Ann. de méd. légale, janvier 1935.
- Pic et Bonnamour.* — Médicaments végétaux. Bibliothèque de thérapeutique. Baillières, 1923, p. 334.
- Pouchet.* — Précis de Pharmacologie, p. 459.
- Rentér.* — L'apiol cause d'une forme particulière de polynévrite (Klin. Woch., 13 février 1932, n° 17, p. 286).
- Richaut.* — Précis de thérapeutique et de pharmacologie. Masson, 1924.
- Rimini et Delitala.* — Arch. de Farmac. et therap., XIV, 1908, p. 293.
- Roger (H.)* (de Marseille). — Un cas de polynévrite consécutif à l'absorption d'apiol (Revue Neurologique, 2 juin 1932, p. 1427).
- Roger (H.) et Recordier (Maurice).* — Les polynévrites phosphoréosotiques (Ann. de Méd., n° 1, janvier 1934).
- Roger (H.) et Siméon.* — Les polynévrites des tuberculeux (Marseille médical, 1928, t. II, p. 661).
- Rost.* — Deut. med. Woch., 1932, p. 75.
- Saint-Pau.* — Etude clinique et chimique d'une hépato-néphrite apiolique. Thèse Lyon, 1930.
- Schachter.* — Les polynévrites dites apioliques. Biologie médicale, sept. 1934, p. 435.
- Smith.* — Publ. Health. Report 1930, t. XLV, p. 1703; t. XLV, 1931, p. 1227 (Arch. of neurol., t. XXVI, 1931, p. 976).
- Smith et Lillie.* — Arch. of Neurol. a. Psych., 26, 1931, p. 976.
- Springer.* — Klin. Woch., VI, p. 1859.
- Stanojevic et Vujic.* — Sur quelques cas de polynévrites toxiques

après l'emploi d'un abortif (Med. Klin., II, décembre 1931, n° 50).

Straaten (Van). — Nederl. tijdschr. voor Geneeskunde, 16 mai 1931.

Tiffeneau. — Bull. Ac. Méd., 1933, p. 121.

Tison. — Congrès International de Médecine, 1900.

Thoms. — Berichte d. Chem. Gesell., 1903, XXXVI, p. 3.451.

Trillat et Thiers. — A propos d'un cas d'intoxication mortelle par l'apiol à forme anurique (Ann. de Méd., juillet 1931, t. XXX, p. 176 à 192).

Turley. — J. Oklahoma. m. a., 23, 1930, p. 193.

Wullenweber. — M. med. W., 1932, p. 1.433.

1329. — Impr. de la Fac. de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 5-1935
